

University of Groningen

Arteriolitis (vasculitis) "allergica"cutis superficialis

Oswald, Frans Henderikus

IMPORTANT NOTE: You are advised to consult the publisher's version (publisher's PDF) if you wish to cite from it. Please check the document version below.

Document Version

Publisher's PDF, also known as Version of record

Publication date:

1965

[Link to publication in University of Groningen/UMCG research database](#)

Citation for published version (APA):

Oswald, F. H. (1965). *Arteriolitis (vasculitis) "allergica"cutis superficialis*. [, Rijksuniversiteit Groningen]. [S.n.].

Copyright

Other than for strictly personal use, it is not permitted to download or to forward/distribute the text or part of it without the consent of the author(s) and/or copyright holder(s), unless the work is under an open content license (like Creative Commons).

The publication may also be distributed here under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license. More information can be found on the University of Groningen website: <https://www.rug.nl/library/open-access/self-archiving-pure/taverne-amendment>.

Take-down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

Downloaded from the University of Groningen/UMCG research database (Pure): <http://www.rug.nl/research/portal>. For technical reasons the number of authors shown on this cover page is limited to 10 maximum.

ARTERIOLOITIS (VASCULITIS)
„ALLERGICA” CUTIS SUPERFICIALIS

F. H. OSWALD

ARTERIOLITIS (VASCULITIS)
„ALLERGICA” CUTIS SUPERFICIALIS

STELLINGEN

I

Een deel van de gevallen, die onder de naam ziekte van Mucha-Habermann gepubliceerd zijn, blijkt te behoren tot de groep der arteriolitis (vasculitis) „allergica” cutis superficialis.

II

Het keratoacanthoom moet waarschijnlijk tot de z.g. infectieuze acanthomen worden gerekend.

III

Het elastoma intrapapillare perforans behoeft geen zelfstandige dermatose te zijn, maar kan een symptoom vormen van een algemene bindweefsel-aandoening.

Bull. Johns Hopk. Hosp. 111: 235, 1962.

IV

Er zijn aanwijzingen, dat psoriasis vulgaris en het syndroom van Reiter verwante ziektebeelden zijn.

V

De behandeling van huidziekten met anorganische arseenpreparaten is niet meer gerechtvaardigd.

VI

Bij uitgebreide pyelonefritische schrompelnieren zijn de resterende hypertrofische glomeruli verhoogd gevoelig voor een glomerulonefritisch proces.

Virch. Arch. 339: 206, 1965.

VII

Het geven van bepaalde antibacteriële sulfonamide preparaten aan diabetici, die met tolbutamide worden behandeld, dient met enige voorzichtigheid te geschieden.

VIII

Er zijn aanwijzingen, dat de z.g. „fenacetine nefritis” niet alleen door misbruik van fenacetine wordt veroorzaakt, maar ook door verschillende andere medicamenten.

IX

Bij de behandeling van decompensatio cordis bij zuigelingen is naast de gebruikelijke therapie met digitalis en zuurstof dikwijls ook intraveneuze toediening van natriumbicarbonaat ter correctie van de metabole acidose aangewezen.

Pediatrics 35: 999, 1965.

X

Het verdient overweging penicilline injecties uitsluitend toe te dienen met spuitmateriaal, bestemd voor eenmalig gebruik.

Arch. Dermat. 92: 200, 1965.

XI

Phaagtypering van staphylococcestammen heeft niet bijgedragen tot het voorkomen van staphylococcepidemiën in ziekenhuizen.

XII

De schade toegebracht aan de volksgezondheid en de economie door de reeds jaren voorkomende z.g. „andere Salmonellosen” moet niet worden onderschat.

STELLINGEN BEHORENDE BIJ
F. H. OSWALD
ARTERIOLOITIS (VASCULITIS) „ALLERGICA” CUTIS SUPERFICIALIS
GRONINGEN 1965

RIJKSUNIVERSITEIT TE GRONINGEN

ARTERIOLITIS (VASCULITIS)
„ALLERGICA” CUTIS SUPERFICIALIS

(WITH A SUMMARY IN ENGLISH)

PROEFSCHRIFT

TER VERKRIJGING VAN DE GRAAD VAN DOCTOR IN DE
GENEESKUNDE AAN DE RIJKSUNIVERSITEIT TE GRONINGEN
OP GEZAG VAN DE RECTOR MAGNIFICUS MR. E. H. S' JACOB,
HOOGLEERAAR IN DE FACULTEIT DER RECHTSGELEERDHEID,
IN HET OPENBAAR TE VERDEDIGEN OP
WOENSDAG 27 OKTOBER 1965, DES NAMIDDAGS TE 4 UUR

DOOR

FRANS HENDERIKUS OSWALD

GEBOREN TE GRONINGEN

1965

N.V.DIJKSTRA'S DRUKKERIJ V/H BOEKDRUKKERIJ GEBROEDERS HOITSEMA
GRONINGEN

PROMOTOR PROF. DR. M. RUTTER

Aan mijn ouders

VOORWOORD

Bij de voltooiing van dit proefschrift wens ik in de eerste plaats mijn ouders te danken, die mij in de gelegenheid stelden een universitaire studie te volgen.

Hoogleraren, Oud-Hoogleraren, Lectoren en andere Docenten van de Medische Faculteit der Rijksuniversiteit te Groningen dank ik voor het ontvangen onderwijs.

In het bijzonder ben ik U, Hooggeleerde Pondman, erkentelijk voor de mogelijkheid welke U mij hebt geboden, na het beëindigen van mijn studie een tijdlang op Uw laboratorium te werken. Aan die tijd in de Broerstraat bewaar ik zeer prettige herinneringen.

Hooggeleerde Ruiter, Hooggeachte Promotor, ik ben dankbaar in Uw kliniek mijn opleiding tot huidarts te hebben mogen ontvangen. Uw be-gaafdheid als diagnosticus, Uw brede belangstelling en grote belezenheid alsmede Uw streven de Dermatologie steeds zoveel mogelijk in zijn onderlinge samenhang met andere gebieden der geneeskunde te zien, zijn voor mijn vorming tot dermatoloog van betekenis geweest. Daarnaast ben ik U erkentelijk voor het feit, dat ik als conservator aan Uw kliniek werkzaam heb mogen blijven.

Bovenal echter beschouw ik het als een bijzonder voorrecht, een onderwerp, dat door de jaren heen Uw voortdurende belangstelling heeft gehad en dat U zo na aan het hart ligt, tot een proefschrift te hebben mogen bewerken. Ik wist mij daarbij verzekerd van Uw stimulerende leiding en van Uw hulp bij alle moeilijkheden; zonder Uw voorzichtige kritische benadering van de talrijke problemen zou dit werk nimmer op de gewenste wijze tot stand zijn gekomen. Ik hoop dan ook dat het thans voor U liggende geschrift ook U enige voldoening mag schenken.

Hooggeleerde Mali en zeergeleerde Wentholt, de totstandkoming van dit proefschrift vormt voor mij een goede gelegenheid U op deze plaats dank te zeggen voor het belangrijke aandeel dat U beiden in mijn dermatologische opleiding hebt gehad; voor het vele, dat ik van U heb geleerd, ben ik U zeer erkentelijk.

Hooggeleerde Hadders, de goede samenwerking die er bestaat tussen de Dermatologische kliniek en Uw laboratorium is mij vele malen tot voordeel geweest; dat U steeds bereid stond mij bij moeilijkheden de behulpzame hand te bieden, stemt mij tot grote dankbaarheid.

U, Hooggeleerde Keuning, dank ik ten zeerste voor de waardevolle op- en aanmerkingen naar aanleiding van het doorlezen van een deel van het manuscript. Ook zeg ik U dank voor de faciliteiten welke ik in Uw laboratorium mocht ontvangen en voor de daarbij door Uw vroegere medewerkster Mevr. E. Okma-Binkhorst geboden hulp.

Hooggeleerde Mandema, mijn oprechte dank voor de bereidwilligheid waarmee U een onderdeel van het manuscript, de differentiële diagnose betreffende, met mij hebt willen doornemen.

Zeergeleerde Westendorp Boerma, ik dank U hartelijk voor Uw raadgevingen betreffende enige serologische problemen.

Mijn vroegere en tegenwoordige collegae van de Dermatologische kliniek dank ik voor de vriendschappelijke samenwerking.

Bij deze gelegenheid wil ik ook U, zeer geachte zuster Groen, dank zeggen voor Uw hulp en meer in het bijzonder nog eens uiting geven aan mijn grote waardering voor de prettige wijze waarop ik vele jaren nauw met U heb mogen samenwerken.

Zeer geachte Mej. van Driessen, ik ben U bijzondere dank verschuldigd voor het vele werk, dat U zo geduldig en immer opgewekt, voor een deel zelfs in Uw eigen tijd, hebt verricht. Uw steun en toewijding zijn daarbij voor mij van veel betekenis geweest.

Waarde Dijk, mijn hartelijke dank voor de bekwame en zorgvuldige wijze, waarop U de talrijke histologische preparaten hebt vervaardigd; ook voor de nauwgezette afwerking van het macroscopisch en microscopisch fotomateriaal ben ik U zeer erkentelijk.

Zeer geachte Heer Fokkens, voor het vervaardigen van het merendeel der figuren in dit proefschrift uit ik gaarne mijn waardering.

Tenslotte betuig ik mijn dank aan de verpleegsters en verplegers van de Dermatologische kliniek en polikliniek en aan het overige laboratoriumpersoneel en daarnaast aan een ieder die mij bij de bewerking van dit proefschrift op de een of andere wijze behulpzaam is geweest.

INHOUD

INLEIDING	1
HOOFDSTUK I De histopathologie van arteriolitis (vasculitis) „allergica” cutis superficialis	3
HOOFDSTUK II Het klinische beeld	9
HOOFDSTUK III Huidsyndromen, welke tot de groep der arteriolitis (vasculitis) „allergica” cutis superficialis blijken te behoren	54
HOOFDSTUK IV Huidrupties waarvan de plaats in de dermatologie niet duidelijk is, doch die aan de hand van het concept arteriolitis (vasculitis) „allergica” cutis superficialis als vormen van cutane angiitis kunnen worden herkend	65
HOOFDSTUK V De differentiële diagnose van arteriolitis (vasculitis) „allergica” cutis superficialis	72
HOOFDSTUK VI Over de aetio-pathogenese van arteriolitis (vasculitis) „allergica” cutis superficialis.	85
HOOFDSTUK VII Histomorfogenese	144
SAMENVATTING	154
SUMMARY	169
LITERATUURLIJST	182
AFBEELDINGEN	

INLEIDING

Onder de benaming arteriolitis (vasculitis) „allergica” cutis superficialis (a.(v.)a.c.s.) vatte RUITER (1948–1952–1957) een groep huidrupties tesamen, die zeer wisselende en veelvormige beelden toonden en als hematogene strooireacties in de huid bleken te kunnen worden opgevat. Bij het opstellen van het concept werd van de waarneming gebruik gemaakt, dat de microscopische veranderingen van de kant van de huidvaten bij deze cutane syndromen niet alleen karakteristiek maar ook onderling identiek bleken te zijn. Zij beheersten het histologische beeld en toonden mede op grond van hun ligging in de huid en het kaliber der aangetaste vaten een eigen patroon. Zo kon een groep van ogenschijnlijk uiteenlopende huidrupties op één en dezelfde noemer worden gebracht. Op grond van deze waarnemingen kwam een concept tot stand, waarbij de ter discussie staande cutane syndromen vanuit eenzelfde gezichtspunt konden worden bestudeerd. Hierdoor werd een beter inzicht in aard en wezen dezer ziektebeelden verkregen, die onderling wat aetiologie en pathogenese betreft waarschijnlijk nauw met elkander verwant zijn. Ook gaf het concept een aantal nieuwe mogelijkheden met betrekking tot de diagnostiek, de kliniek en de classificatie dezer vanuit een dermatologisch gezichtspunt moeilijk te definiëren erupties. Tot de arteriolitisgroep bleken naast nog al schetsmatig omschreven en in de literatuur onder verschillende benamingen bekend staande ziektebeelden in het bijzonder een aantal niet of totdien onjuist geclassificeerde cutane erupties te kunnen worden gerekend.

Naast aspecten, die in de eerste plaats voor de dermatoloog van belang zijn, kan als een belangrijke verdienste van het concept aangevoerd worden, dat hierbij voor het eerst duidelijk naar voren kwam, dat het bij de betreffende huidrupties primair om een vorm van vasculitis van de huid ging. Ruiter heeft dan ook bij herhaling de aandacht gevestigd op de meer algemene pathologische betekenis dezer cutane syndromen.

Het doel van dit proefschrift is drieledig. In de eerste plaats zal het concept a.(v.)a.c.s. aan de hand van de gegevens van een aantal patiënten, die in de laatste jaren in de Groningse dermatologische kliniek werden geobserveerd, worden getoetst. Verder zullen aetiologie en pathogenese der arteriolitisgroep, mede aan de hand van eigen bevindingen, aan een kritische beschouwing worden onderworpen. Als laatste zullen de ontstaanswijze der vasculaire laesies en de factoren, die hierbij een rol spelen, worden besproken.

HOOFDSTUK I

De histopathologie van arteriolitis (vasculitis) „allergica” cutis superficialis.

Zoals reeds werd opgemerkt, is het klinisch concept van a.(v.)a.c.s. opgebouwd op basis van de hierbij aangetroffen histopathologische veranderingen der cutane vaten. Op deze plaats zal dan ook het histopathologische beeld worden beschreven, zoals dit wordt gezien in met hematoxylineosine gekleurde paraffine coupes van in formaline gefixeerde weefselstukjes. Ook zal de verhouding der bij a.(v.)a.c.s. optredende vaatlaesies ten opzichte van vaatafwijkingen van eenzelfde of verwant type in de algemene pathologie in dit hoofdstuk een punt van bespreking uitmaken.

Het beeld van de microscopische veranderingen bij a.(v.)a.c.s. wordt gekenmerkt en beheerst door afwijkingen van de kant van de kleine oppervlakkig gelegen dermale vaten (fig. nr. 1), waarbij in het bijzonder arteriolen lijken te zijn aangetast. RUITER (1948) sprak dan ook van arteriolitis „allergica” cutis. Ook venulae en capillairen zijn echter als regel bij de pathologische processen betrokken (vasculitis). Het onderscheid tussen pathologisch veranderde arteriolen en venulae kan echter zeer lastig zijn. Seriecoupes toonden later aan, dat beide soorten bloedvaatjes kunnen zijn aangetast. Dieper in het corium neemt het aantal pathologisch veranderde vaatjes af, zo ook de intensiteit van de hier aan te treffen afwijkingen. Op de overgang van cutis-subcutis worden sporadisch nog vaatveranderingen gezien en ook hier betreft het steeds bloedvaten van klein kaliber.

De voornamelijk in het corium aanwezige vaatveranderingen dragen een uitgesproken exsudatief karakter. De vaatwand zelf is meestal duidelijk verdikt, ten dele door oedeem, maar in de meeste gevallen tevens door ophoping van fibrinoïd materiaal, dat dikwijls ook in het weefsel in de naaste omgeving van het vat te vinden is. De pre-existente elementen in dit fibrinoïde materiaal (spiercellen e.d.) lijken op het eerste gezicht beschadigd te zijn (zie hiervoor ook hoofdstuk VII). De genoemde fibrinoïde substantie kleurt zich, evenals fibrine, met eosine intensief rood en geeft het histologische beeld dikwijls een zeer bepaalde karakteristieke noot. Het fibrinoïd is niet in alle gevallen even duidelijk aanwezig en met name bij het hemorragische type van a.(v.)a.c.s. zijn de fibrinoïde veranderingen vaak weinig

uitgesproken en kunnen bij uitzondering ontbreken.

Tengevolge van de verdikking van de vaatwand is in de regel het lumen vernauwd, hetgeen mede door een sterke zwelling der endotheelcellen wordt veroorzaakt. Bij uitzondering worden in de lumina hyaline microthrombi gezien.

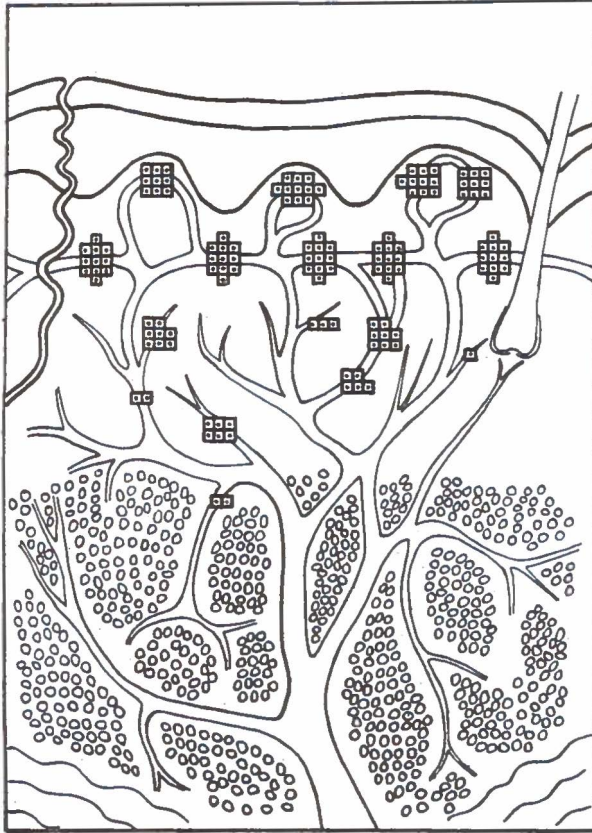


Fig. 1. Localisatie van de vasculaire laesies bij a.(v.)a.c.s., mede in verband met hun frequentie van voorkomen.

Hiernaast worden in de vaatwand zelf, maar meer uitgesproken nog in de omgeving van het aangetaste vat, ontstekingsinfiltraten gevonden, welke voornamelijk opgebouwd zijn uit segmentkernige neutrofiele leukocyten, waartussen dikwijls enkele eosinofielen worden gezien. Vooral het vaak zeer uitgesproken kernverval (leukocytoclasie) is hierbij een opvallend verschijnsel. Slechts sporadisch treden hier monohistiocytaire elementen meer

op de voorgrond. Ook in het oedemateuze bindweefsel tussen de aangestaste vaatjes vindt men veelal talrijke ontstekingscellen, waarbij naast weinig talrijke mono-histiocytair cellen, in het bijzonder polynucleaire leukocyten worden gezien, die ook hier een uitgesproken kernverval tonen.

In het stratum papillare zijn de processen aan de vaatjes c.q. capillairen en precapillairen minder opvallend, hoewel ook hier wel fibrinoïde veranderingen worden gevonden. Verder zijn oedeem, enig perivascuair infiltraat en speciaal bij het hemorragische type van a.(v.)a.c.s. uitgetreden erythrocyten de belangrijkste afwijkingen. De epidermis toont in de meeste gevallen geen karakteristieke afwijkingen. Enige spongiose kan worden gezien. Soms ontstaan vesiculae en ook subepidermale blaasjes, waarvan de inhoud niet zelden hemorragisch is, komen voor. Een klein aantal polynucleaire leukocyten kan in het epitheel zijn binnengedrongen. Ook erythrocyten kunnen wel in de epidermis worden aangetroffen.

Opmerkelijk is, dat de beschreven vaatveranderingen alle een hoofdzakelijk exsudatief karakter dragen en in eenzelfde biopsie merendeels van dezelfde ouderdom zijn. Het gezamenlijk voorkomen van exsudatief destructieve, naast granulomateus-reparatieve processen, zoals deze bij de vaatlaesies der cutane vorm van periarteriitis nodosa voorkomen, wordt hier niet gezien. Karakteristiek voor het histopathologische beeld van a.(v.)a.c.s. zijn verder het kaliber en de lokalisatie van de aangetaste vaten, de bij het merendeel der gevallen aanwezige fibrinoïde vaatveranderingen en de grotendeels aan de vaten gebonden leukocytaire infiltraten met hun uitgesproken kernverval. Microörganismen konden, niettegenstaande de opmerkelijke desintegratie van polynucleaire leukocyten (zoals ook bij abscesvorming wordt gezien) niet worden aangetoond (kleuringen volgens Gram en Giemsa).

Bij uitzondering, waarschijnlijk betreft het hier oudere, langer bestaande laesies, treden monocytair en reticulo-histiocytair elementen wat meer op de voorgrond. Merkwaardigerwijze is dit meer in het bijzonder het geval bij het zog. papulo-necrotische type van a.(v.)a.c.s., op welk feit op een andere plaats nog nader zal worden ingegaan.

Nog is het van belang op te merken, dat de vaatveranderingen, zoals deze bij a.(v.)a.c.s. worden aangetroffen en in het voorgaande werden beschreven, hier het histopathologische beeld beheersen. Ook bij andere huidafwijkingen kunnen namelijk incidenteel dergelijke vaatlaesies worden gezien, zoals b.v. bij de panniculitis Pfeiffer-Weber-Christian (POSTMA en DEELMAN 1954) en de chronische vorm van erythema nodosum (Ruiter, niet gepubliceerd). Ze zijn hier slechts van bijkomstige aard en bepalen

het histopathologische substraat niet, waarvan zij in feite een weinig belangrijk onderdeel zijn. Ook de lokalisatie (n.l. in de subcutis) sluit deze aandoeningen, wat het groepsbegrip a.(v.)a.c.s. betreft, uit.

Vraagt men zich af of analoga van de hier beschreven vaatafwijkingen in de algemene pathologie te vinden zijn, dan blijkt, dat verschillende aanknopingspunten met een groep van vaatafwijkingen bestaan, die door de patholoog-anatoom ZEEK (1948-1952-1953) zijn geclassificeerd. Juist omdat bij deze classificatie van pathologisch-anatomische gegevens uitgegaan is, lijkt ons een korte beschouwing aan de hand van enkele vertegenwoordigers van deze groep in dit hoofdstuk op zijn plaats te zijn. Zeek stelde vast, dat het ziektebeeld periarteriitis nodosa in de loop van de tijd een verzamelbegrip geworden was en meende hierbij verschillende types van necrotiserende angiitis te kunnen onderscheiden. Wij willen uit deze groep twee ziektebeelden lichten en wel resp. de periarteriitis nodosa in engere zin en de door Zeek beschreven hypersensitivity angiitis.

Het ziektebeeld *periarteriitis nodosa* werd voor het eerst beschreven door KUSSMAUL en MAIER (1866). Het is een gegeneraliseerde in de regel chronisch verlopende vaatafwijking met polyorganische afwijkingen (hart, nieren, maagdarmkanaal, pancreas) en een zeer slechte prognose. Plaatselijk ontstaan aan de arteriën ontstekingen in knobbelige vorm (nodeus proces). Meestal vindt men de kleinere arterietakken van het musculieuze type aangetast. Er bestaat fibrinoïde necrose van de media tesamen met een celrijk exsudaat voornamelijk bestaande uit polymorfkernige leukocyten met kernverval, waartussen eosinofiele cellen en weinige lymfocyten. Hierbij worden gelijktijdig (dikwijls in dezelfde coupe) reparatieve vaatlaesies aangetroffen, waarbij de vaatwand een meer granulomateuze structuur toont. De dermatoloog is vooral bekend met een merkwaardige vorm van periarteriitis nodosa, waarbij de laesies zich vrijwel uitsluitend tot de huid beperken. Dit is het z.g. *cutane type*, dat in tegenstelling tot de klassieke (gegeneraliseerde) vorm een veel gunstiger prognose heeft. Histologisch zijn de vaatafwijkingen bij dit cutane type identiek aan die der gegeneraliseerde vorm. Medianecrose is steeds aantoonbaar, hoewel dikwijls eerst na onderzoek aan de hand van seriecoupes (RUTTER 1952). De vaatafwijkingen bij a.(v.)a.c.s. en het cutane type van periarteriitis nodosa, ziektebeelden dus, die zich voornamelijk aan de huid afspelen, tonen enige opmerkelijke verschillen. Bij het cutane type van periarteriitis nodosa zijn met name middelgrote arteriën van het musculieuze type, gelegen op de grens van cutis en subcutis of dieper in het vetweefsel, bij het ziekteproces betrokken. Bij a.(v.)a.c.s. daarentegen zijn het voornamelijk kleine oppervlakkige bloedvaten in het corium der huid. Bij het eerstgenoemde ziektebeeld komen naast exsudatieve ook reparatieve vaatprocessen voor. Bij a.(v.)a.c.s. daarentegen tonen alle vaatlaesies een exsudatief karakter en zijn als regel even oud. Beide ziektebeelden zijn dan ook op grond van het microscopisch onderzoek op eenvoudige wijze van elkander te differentiëren. Bovendien komen, zoals op grond van de histologische bevindingen te verwachten is, ook in het klinische huidbeeld duidelijke verschillen tot uitdrukking. Terwijl de huidlaesies bij a.(v.)a.c.s. als regel oppervlakkig zijn, wordt het cutane type van periarteriitis nodosa door dieper gelegen veranderingen van de kant van de huid, zoals cutane en subcutane knobbels en dieper gelegen infiltraten, gekenmerkt. Wat de aetio-pathogenese betreft wordt bij het cutane type van periarteriitis nodosa in de

eerste plaats aan een allergische ontstaanswijze (bacteriën of bacterieproducten, medicamenten etc.) gedacht. Dat Zeek – voornamelijk op grond van dierexperimenten (ratten) – tot de overtuiging komt, dat bij de klassieke periarteriitis nodosa hypertensie een grote rol speelt en een allergische genese onwaarschijnlijk is, blijve hier buiten beschouwing.

Dezelfde patholoog-anatoom lichtte uit de periarteriitis nodosa-groep een ziektebeeld, dat zij *hypersensitivity angiitis* noemde en evenals de klassieke periarteriitis nodosa tot de gegeneraliseerde vormen van angiitis necroticans moet worden gerekend. Het betreft een aandoening, gepaard gaande met hoge koorts, die acuut verloopt en waarbij de histologische veranderingen zich vooral aan de kleinere vaatjes zoals arteriolen, venulae en capillairen afspelen. Deze vaatveranderingen tonen eveneens een exsudatief karakter met fibrinoïde vaatwandnecrose en met uitgesproken kernverval gepaard gaande ontstekingsinfiltraten, die voornamelijk uit leukocyten bestaan, waaronder eosinofiele cellen. De aangetroffen vaatafwijkingen zijn tevens ongeveer van dezelfde ouderdom. De individuele vaatlaesies bij hypersensitivity angiitis zijn dan ook tot op zekere hoogte te vergelijken met die, welke bij a.(v.)a.c.s. worden gevonden. Zeek beschrijft het voorkomen ervan in verschillende organen (in het bijzonder in hart, nieren, longen en milt) doch noemt hierbij niet de huid. Opgemerkt dient te worden, dat het bij de patiënten van Zeek om foudroyant verlopende gevallen ging, die meestal binnen een maand met de dood eindigden. Bij gevallen in de dermatologische literatuur, waarbij huidverschijnselen sterk de aandacht trokken (Zeek maakte hiervan als patholoog-anatoom geen melding) en welke door de auteurs als nauw verwant met de hypersensitivity angiitis werden beschouwd, was het verloop als regel minder foudroyant, hoewel de patiënten als regel toch wel ernstig ziek waren. Ook de extracutane afwijkingen traden minder op de voorgrond. Bij de patiënten van Zeek ging het vrijwel uitsluitend om een geneesmiddelenovergevoeligheid (o.a. sulfonamiden, hydantoïne derivaten, thioureumverbindingen, jodium). Bij de in de dermatologische literatuur vermelde gevallen, die in enkele opzichten van die van Zeek afweken, maar welke toch als nauw verwant met dit ziektebeeld moesten worden beschouwd, kwamen als oorzakelijke factoren o.a. antitetanusserum (KORTING 1955), barbituurzuurderivaten (LANGHOF 1956) en cobratoxine (MATRAS 1961) in aanmerking. RUTTER en MANDEMA opperden bij hun geval de mogelijkheid van een infectieus-allergische genese (persoonlijke mededeling).

De huidafwijkingen bij hypersensitivity angiitis zullen vooral worden bepaald door ligging en kaliber der aangetaste huidvaten. In tegenstelling met a.(v.)a.c.s. zijn deze voornamelijk in de onderste lagen van het corium en in het vetweefsel gelegen. In vergelijking met a.(v.)a.c.s. is ook het gemiddelde kaliber der aangetaste vaten wat groter, hoewel middelgrote arteriën van het musculuze type, die in het bijzonder bij periarteriitis nodosa zijn aangetast, niet aan de processen schijnen mee te doen (RUTTER en MANDEMA, persoonlijke mededeling). Bij het klinische huidbeeld vallen, naast andersoortige huidlaesies, min of meer omvangrijke, verspreid voorkomende, hemorragische infiltraten en oppervlakkige ulcera op.

Andere vormen van angiitis, die door Zeek uit de groep periarteriitis nodosa zijn gelicht doch minder aanknopingspunten met a.(v.)a.c.s. tonen, zullen in dit hoofdstuk buiten bespreking blijven doch naderhand bij de differentiële diagnose nog kort worden genoemd.

De classificatie van Zeek gaf ons de gelegenheid om in grote lijnen na te gaan welke plaats a.(v.)a.c.s. inneemt ten opzichte van vaatziekten, die pathologisch-anatomisch gezien in meer of mindere mate punten van aan-

raking met de eerstgenoemde groep van vasculitiden tonen. Bij dit alles dient men zich te realiseren, dat bij het opstellen van het begrip a.(v.)a.c.s. weliswaar van het histopathologisch substraat is uitgegaan doch dat het hierbij in wezen om een klinisch concept gaat. In het volgende hoofdstuk zullen de klinische aspecten van a.(v.)a.c.s. nader onder ogen worden gezien.

HOOFDSTUK II

Het klinische beeld

Zoals in de inleiding reeds werd opgemerkt omvat het begrip a.(v.)a.c.s. een aantal nauw verwante huidrupties, die in klinisch-morfologisch opzicht onderling aanzienlijk uiteen kunnen lopen, maar alle gekenmerkt zijn door gemeenschappelijke karakteristieke histologische veranderingen van de kant der kleine, voornamelijk in het corium gelegen, bloedvaten.

Toch bleken deze huidrupties ook klinisch een aantal gemeenschappelijke karakteristieke eigenschappen te tonen en wel:

- a. Een beloop gekenmerkt door remissies en exacerbaties.
- b. Een als regel duidelijke symmetrie in lokalisatie en uitbreiding, waarbij de extremiteiten, met name de onderste, predilectieplaatsen bleken te zijn.

Bovendien konden voor de afzonderlijke huidefflorescenties eveneens een aantal gemeenschappelijke kenmerken worden opgesteld:

1. een meer of minder uitgesproken tendens tot het optreden van hemorragiën;
2. de aanwezigheid van ontstekingsverschijnselen van een vluchtig of meer persisterend karakter;
3. de aanwezigheid van een urticariële component;
4. het soms genezen onder achterlating van oppervlakkige littekentjes.

Daarnaast is het mogelijk gebleken in deze arteriolitisgroep een aantal min of meer regelmatig voorkomende combinaties van huidafwijkingen te onderscheiden, welke als klinische varianten van arteriolitis (vasculitis) „allergica” cutis superficialis zouden kunnen worden beschouwd (RUITER 1957). Deze huidbeelden zijn niet altijd scherp van elkaar af te grenzen, maar de kennis van deze varianten kan de diagnose a.(v.)a.c.s., welke in de eerste plaats op bovengenoemde gemeenschappelijke eigenschappen berust, in belangrijke mate vergemakkelijken.

Alvorens tot de bespreking der huidbeelden over te gaan, volgen hier eerst de ziektegeschiedenissen van 21 geobserveerde patiënten, die tot het ontstaan van dit proefschrift hebben bijgedragen. Aan de hand hiervan zullen tevens de klinische varianten worden belicht.

Het merendeel dezer patiënten bezocht of wel rechtstreeks of in een aantal gevallen ook wel via de Interne Afdeling [Hoofd: Prof. Dr. E. Mandema] de dermatologische polikliniek en kon gedurende kortere of langere tijd, veelal poliklinisch, soms klinisch

worden vervolgd. Sommige, niet in de noordelijke provinciën woonachtige patiënten (nrs. 2-12-15-18-19) danken wij aan de welwillende medewerking van enige collegadermatologen elders in het land (Dr. H. M. M. Wentholt, Rotterdam; T. A. J. van Doormaal, Breda; Dr. L. van der Lugt, Rotterdam; H. Kamp, Gouda en J. F. H. Sanderink, Hengelo). Twee andere patiënten (nrs. 5 en 6) werden consultatief op de Chirurgische Afdeling van Prof. Dr. L. D. Eerland gezien. In verband met de toestand van deze patiënten moest een wat uitvoeriger onderzoek hier achterwege blijven. Van het ziektebeeld bij patiënte nr. 16 kon worden kennis genomen door de medewerking van de haar behandelende internist Dr. L. Meyler, die ook de huidexcisies verrichtte*.

Geval 1. P.K. nr. 85257.

Anamnese:

Man van 59 jaar. Begin december 1959 kreeg patiënt een rode, pijnlijke keel en enkele dagen later ontstonden onder sterke temperatuurstijging pijnlijke gewrichtszwellingen, met name van knieën, heupen, schouders en ellebooggewrichten. Tevens klaagde patiënt over pijn in de bovenbuik. Eén dag later ontstonden hemorragische vlekjes, het eerst aan de onderbenen, later ook aan de bovenbenen, laterale delen van de romp en bovenarmen. De huisarts gaf een salicyldrank, later penicilline, zonder duidelijk effect. 21/12'59 werd hij daarop in de Kliniek voor Interne Ziekten (Hoofd: Prof. Dr. E. Mandema) opgenomen, van waaruit hij 23/12 naar de Dermatologische Kliniek overging.

Vroegere ziekten: In 1930 nierkarbonkel links. In 1948 maagresectie volgens Billroth II. Sindsdien lichte „dumping”klachten. Geen allergische aandoeningen in de voorgeschiedenis. Patiënt heeft sinds jaren in lichte mate psoriasis vulgaris. Familie-anamnese: Geen allergische aandoeningen, met name geen astma, bronchitis, eczeem of hooikoorts. Vele *ulcus ventriculi* lijders.

Huidverschijnselen bij opname:

Aan buig- en strekzijde van onder- en bovenbenen, aan de nates, in de flanken, in mindere mate ook rond de oksels en aan de bovenarmen talrijke van *speldeknot-tot muntgrote purpuravlekken*, waarvan de kleinste elementen soms een annulaire groepering tonen. Hiernaast restverschijnselen in de vorm van *geelbruine maculae*. Plaatselijk, met name aan de benen, tot *dubbeltjegrote, oedemateuze maculae met centraal of ook wel aan de periferie vele kleine petechiën*. De ontstekingscomponent bleek van tijdelijke aard te zijn; zuivere petechiën bleven over en conflueerden tot purpuravlekken. Op de voetruggen verspreide petechiale elementen. Psoriasishaarden aan knieën en ellebogen. Algemeen onderzoek en laboratoriumgegevens:

Bij algemeen onderzoek traden geen duidelijke afwijkingen aan het licht. Aan de gewrichten vielen geen duidelijke veranderingen meer te onderkennen. Röntgenfoto

* Bij het onderzoek op focale infecten werd onder meer de hulp ingeroepen van de Afdeling Keel-, Neus- en Oorheelkunde (Hoofd: Prof. Dr. P. Hoeksema) en de Afdeling Mondheelkunde (Hoofd: Dr. G. Boering). Cutane en intracutane tests met inhalatie- en voedselallergenen werden verricht op het Allergielaboratorium van de Afdeling Longziekten (Hoofd: Prof. Dr. N. G. M. Orie). De meeste laboratoriumbepalingen werden verricht door het Klinisch-Chemisch Laboratorium der Interne Afdeling (Mej. Dr. J. J. M. Vegter; Hoofd: Prof. Dr. E. Mandema), het Bacteriologisch-Serologisch Laboratorium (Mej. Dr. F. Westendorp Boerma, Dr. A. Jansz; Hoofd: Prof. Dr. F. Wensinck) en het Centraal Laboratorium (Dr. A. Groen). Het bacteriologisch onderzoek werd verricht door het Streeklaboratorium voor de Volksgezondheid (Dr. R. K. Koopmans).

thorax (23/12'59): meerdere kalkhaarden; elongatio aortae; overigens aan hart en longen geen duidelijke afwijkingen. Pirquet: humaan —, bovien —. E.C.G.: geen afwijkingen. Röntgenfoto maag: maag toont resectietype Billroth II; vlotte passage door de anastomose, geringe vulling van de afferente lis; geen aanwijzingen voor een ulcus. Röntgenfoto galblaas: geen duidelijke afwijkingen. BSE: bij opname 35/67 mm. (Westergren). Ook werden in het ziekteverloop waarden tot 65 mm/1 uur gevonden. Bloedbeeld (23/12'59): Hb 12.8 gr %, ery's: 3.100.000, leuk. 6600. Diff.: eos 3, st 4, segm. 51, ly 42, mono 2. Stollingsfactoren (23/12'59): trombocyten 125.000, bloedingstijd 4', stollingstijd 2'30''. (N.B. het aantal trombocyten steeg spoedig daarop tot 230.000). Proef van Rumpel-Leede: sterk positief. Fibrinogeen gehalte bloed: 23/12'59: 588 mgr.%; 11/1'60: 554 mgr.%; 3/2'63: 336 mgr.%. Elektroforetisch eiwitspectrum (11/1'60): tot. eiwit 6.3 gr %, albumine 46.2 %, globuline α_1 5.3 %, α_2 10.5 %, β 15.6 %, γ 22.4 %. Macroglobuline: serologische bepaling: negatief in de verdunning 1:10 met een antimacroglobulineserum. Cryoglobuline: negatief. Antistreptolysinetiter: bij opname 300 E/cc, later schommelend tussen 400-600 E/cc. Rosetest: negatief. C-reactive protein: +++ (23/12'59). Luesserologie: WaR —, VDRL —. Bloedureum: 400 mgr/L. Urine (23/12'59): alb. —, red. —, sed.: enkele leukocyten, enkele erythrocyten/p.g.v. Faeces op benzidine: herhaalde malen negatief. Onderzoek op focaal infect:

Afdeling Keel-, neus- en oorheelkunde: geen duidelijke afwijkingen. Afdeling Mond-heelkunde: volledige prothese, geen dentogene foci.

Bacteriologisch onderzoek:

Kweek keelafstrijk en neuswat (23/12'59): een aantal kolonies streptococcus viridans en staphylococcus albus.

Allergie-onderzoek:

Intracutane tests met bacteriële allergenen (merk Bencard): geen directe reacties. Na 24 uur tonen alle injectieplaatsen een meer of minder sterk uitgesproken roodheid en zwelling, met name E. coli en staphylococcus albus. Na 72 uur positieve reactie (d.i. licht hemorragisch infiltraatje met lividerode hof) op staphylococcus aureus, haemophilus influenzae, maar ook op de controlevloeistof! Cutane en intracutane tests met inhalatie-allergenen (huisstof, hooistof, schimmels, pollen etc.) en voedings-allergenen: negatief.

Histologisch onderzoek:

Excisie 5162 (huidbiopsie uit een lenticulaire, maculo-hemorragische, iets oedemateuze, geïnfiltreerde efflorescentie aan de voorzijde van het linker onderbeen. Jonge laesie. Fixatie: formaline 10 %).

De epidermis toont, behoudens hier en daar enig intracellulair oedeem, geen duidelijke afwijkingen. Het histologische beeld wordt beheerst door veranderingen in en om bloedvaatjes in het stratum subpapillare cutis. De endotheelcellen van de betreffende vaatjes zijn veelal sterk gezwollen. In de vaatwand en nog meer uitgesproken om het betreffende vat bevindt zich een manchetvormig ontstekingsinfiltraat, hoofdzakelijk bestaande uit polynucleaire leukocyten, waaronder een aantal eosinofielen. Ook enige rondcellen en histiocyten nemen aan de opbouw van dit infiltraat deel. Talrijke ontstekingscellen tonen een duidelijk kernverval (leukocytoclasie). In de wand van sommige vaatjes en in hun naaste omgeving bevindt zich plaatselijk enig fibrinoid materiaal, dat zich met eosine helderrood kleurt. Deze fibrinoïde vaatwandveranderingen zijn echter weinig uitgesproken. Het bindweefsel van het stratum papillare en subpapillare cutis tussen de veranderde vaatjes toont uitgetreden erythrocyten en verspreide ontstekingscellen met kernverval. In de middelste en diepere cutislagen zijn geen duidelijke afwijkingen te onderkennen, met name niet van de kant van de bloedvaten.

Excisie 5171 (huidbiopsie uit kwartjesgroot oedemateus-geïnfiltreerd element met

centraal vele petechiën, gelokaliseerd aan de laterale zijde van het linker bovenbeen. Ouderdom van de efflorescentie \pm 12 uur. Fixatie: alcohol 96 %).

Vaatveranderingen in de bovenste cutislagen, min of meer overeenkomend met die, welke beschreven worden bij coupe 5162. Echter wordt slechts een sporadische eosinofiele leukocyt in het perivasculaire infiltraat gezien, terwijl fibrinoïde vaatwandveranderingen vrijwel geheel ontbreken. Aan de cutis-subcutis grens enkele capillairen, waarvan de wand verbreed is door een smalle zoom van fibrinoïd materiaal en welke omgeven zijn door leukocyttaire infiltraten met talrijke eosinofielen. Hier ook uitreden van erythrocyten.

Beloop tijdens opname:

Tijdens opname ontstonden met korte symptoomvrije intervallen regelmatig nieuwe efflorescenties, met name aan de benen. De meeste van deze efflorescenties waren nauwelijks of niet geïnfilteerd. Enkele keren traden met name aan de bovenbenen \pm nootgrote, oedemateuze zwellingen op. Hier toonde de overliggende huid petechiale elementen, welke dikwijls conflueerden. Deze zwellingen bleken zeer vluchtig te zijn en waren meestal binnen een tijdsverloop van 12 uur onder achterlating van een hemorragische vlek geheel verdwenen. Een nieuwe huidruptie, welke zich vaak aankondigde door een spanningsgevoel in de kuit, ging veelal vergezeld van oedemateuze zwellingen van hand- en voetruggen en pijnen in knie- en heupgewrichten, zonder dat overigens aan deze laatste duidelijke objectieve veranderingen te onderkennen waren. Van 26/1'60 tot 17/2'60 werd prednison gegeven (aanvankelijk in een dosering van 30 mgr. dd) zonder duidelijke invloed op het ontstaan van nieuwe huidverschijnselen. Ook een penicillinekuur (gedurende 11 dagen 1 mill. E/daags) gegeven op grond van een wisselend verhoogde AST (een infect kon overigens niet worden aangetoond) had geen enkel effect. Tijdens de prednison-behandeling werden nog enkele keren erythrocyten in de urine gezien, terwijl tevens gastroïntestinale stoornissen als braken en diarree optraden. Laatstgenoemde klachten zouden echter naar de mening van de geconsulteerde internist ook wel een uiting van het zog. „afferent loop” syndroom kunnen zijn. Faecesonderzoek op benzidine bleef negatief. De (microscopische) hematurie werd in latere stadia niet weer gezien; een intraveneus pyelogram leverde geen duidelijke afwijkingen op. In de laatste fase van de opname werd patiënt behandeld met resochine (3×250 mgr./dd) in combinatie met een antiserotoninicum (cyproheptadine (periactin) 6×5 mgr./dd). Hoewel geregeld hemorragische efflorescenties, met name aan de onderbenen bleven optreden, verminderde toch langzamerhand het aantal nieuwe huidletsels, terwijl ook de algemene toestand, met name de anemie, onder invloed van orale Fe-therapie, verbeterde. Patiënt werd op 23/4'60 ontslagen met als therapie resochine (2×250 mgr. dd) en cyproheptadine (6×5 mgr./dd).

Verder verloop:

Patiënt kon tot nu toe worden vervolgd. Regelmatig, met korte symptoomvrije intervallen, traden nieuwe uitzaaiingen van purpura-elementen op. De ontstekingscomponent was hierbij minder duidelijk dan vroeger. Ook nam de intensiteit van de huidverschijnselen gaandeweg af en bleef de uitbreiding tot de onderbenen beperkt.

Hier volgen nog enkele laboratoriumgegevens, welke tussen '60-'63 zowel van dermatologische als ook van interne zijde werden bepaald. De BSE toonde wisselend maar steeds verhoogde waarden (30-44 mm/1 uur Westergren). Het aantal trombocyten was veelal aan de lage kant en wisselde van 100.000-270.000, zonder dat overigens een duidelijke correlatie werd gezien met de activiteit van het huidproces. Van interne zijde werd enige keren een stollingsonderzoek verricht: bij een eerste onderzoek (augustus '60) werd een enkele licht afwijkende waarde gevonden: bloedingstijd (Ivy): 2 min.; stollingstijd (Lee-White): $4\frac{1}{2}$ min.; Quick tijd: 16.9 sec., controle 14 sec.; cefalinetijd: 68 sec., controle 65 sec.; stolselfretractie: normaal; fibrinogengehalte

plasma 280 mgr. %. Bij een herhaling van dit onderzoek (januari '61) bleken deze waarden binnen normale grenzen te liggen. Ook de AST bleef verhoogd en steeg tijdelijk bij een exacerbatie van de huidverschijnselen in aansluiting aan een nasofaryngitis tot 900 E/cc. Op een ander tijdstip werden zowel van een keelafstrijk als van een neuswat pyogene streptococci gekweekt; naderhand kon deze bevinding echter niet meer worden gereproduceerd. Hoewel het γ -globuline in het elektroforetisch eiwitspectrum tijdens opname aanvankelijk enigszins verhoogd was, werden bij latere bepalingen steeds normale tot subnormale waarden gevonden (zie uitvoerige tabel hoofdstuk VI, pathogenese). L.E. cel-onderzoek viel bij herhaling negatief uit, evenals een onderzoek naar fluorescerende antikern-antilichamen.

Tot mei '63 werd met enige langdurige onderbrekingen resochine gegeven (250 mgr./dd). Deze behandeling werd tenslotte afgebroken in verband met afzetting van subepitheliale resochinedepots in beide cornea.

Naast symptomen van een algemene arteriosclerose ontwikkelde zich later een toenemende anemie, waarschijnlijk als gevolg van resorptiestoornissen door de vroegere maagsectie (serum ijzer 45 gamma %).

Diagnose:

Hemorragisch type van arteriolitis (vasculitis) „allergica” cutis superficialis.

Geval 2. H.M. 11714 [pat. van Dr. L. v. d. Lugt, huidarts te Rotterdam].

Anamnese:

Vrouw van 18 jaar. Sinds 14e levensjaar, aanvankelijk wisselend optredende huidverschijnselen. Deze waren in het begin uitsluitend aan onderbenen en voeten gelokaliseerd, de laatste jaren echter ook aan nates en armen.

De afzonderlijke elementen bestaan enkele dagen en verdwijnen daarna, soms onder achterlating van enig pigment. Aanvankelijk had de aandoening een recidiverend beloop met symptoomvrije perioden. De laatste jaren treden echter voortdurend nieuwe letsels op. Als begeleidende verschijnselen worden af en toe zwellingen van hand- en voetruggen of enkels gezien. Af en toe klaagt patiënte over pijnlijke knieën. De huidaandoening zelf geeft overigens geen klachten. De algemene toestand is goed. Patiënte is elders o.a. met prednison behandeld, welk medicament overigens geen duidelijke invloed op het ontstaan van nieuwe huidverschijnselen had. Patiënte zou geen andere medicamenten gebruiken. 's Winters heeft ze dikwijls rinitisverschijnselen. Uitgezonderd enkele kinderziekten altijd goed gezond. Ook aan het eerste optreden van de huidsymptomen is geen bepaalde aandoening voorafgegaan. De familie-anamnese levert geen bijzonderheden op. Met name komen in de familie geen allergische aandoeningen voor.

Huidverschijnselen bij opname (11/11'59):

De huidverschijnselen zijn voornamelijk gelokaliseerd aan extremiteiten en nates. Aan de lumbosacraalstreek, nates, bovenbenen, verder aan onder- en bovenarmen, in mindere mate ook aan de onderbenen, hand- en voetruggen bevinden zich talrijke gedissemineerde lenticulaire tot soms kwartjesgrote, enigszins oedemateuze, maculopapuleuze elementen, helder- tot lividerood van kleur. Sommige efflorescenties tonen petechiën, centraal of ook wel aan de periferie. De hemorragische component van de efflorescenties treedt echter niet sterk op de voorgrond. Hiernaast valt aan de onderarmen en duidelijker nog aan de onder- en bovenbenen, een ten dele meer diffuse (onderbenen), ten dele meer vlekkelijke pigmentatie op. Minder uitgesproken worden ook op de romp en met name op plaatsen van druk huidverschijnselen aangetroffen. Deze worden ten dele in de vorm van kleine, miliaire, bruinrode papeltjes, ten dele als zuivere petechiale elementen, vaak met lineaire rangschikking gezien. De handruggen en vingers tonen een enigszins cyanotische verkleuring.

Algemeen onderzoek en laboratoriumgegevens (tijdens opname in de Dermatologische kliniek van 11 november '59-13 februari '60):

Bij algemeen lichamelijk onderzoek worden geen duidelijke afwijkingen gevonden. Röntgenfoto thorax: geen afwijkingen. Pirquetreactie: humaan negatief; bovien negatief. Röntgenonderzoek maagdarmlkanaal (maagdarmlvervolgfoto's): geen duidelijke afwijkingen. BSE 26/53 mm. (Westergren). Bloedbeeld: Hb 11.3 gr.%, ery's: 3.840.000, leuk. 8400. In de differentiatie wordt een relatieve lymfocytose gezien, het percentage eosinofielen is binnen de norm (baso 1, eos 2, st 3, segm. 47, ly 47). Stollingsfactoren: trombocyten 380.000, stollingstijd 7.5 min., bloedingstijd 3 min. Fibrinogeen-gehalte (12/11'59): 268 mgr.%; (15/12'59): 437 mgr.%. Proef van Rumpel-Leede: negatief. Elektroforetisch eiwitspectrum: tot. eiwit 8.3 gr.%, alb. 47.4 %, glob. $\alpha_1 + \alpha_2$ 15.1 %, β 14.9 %, γ 22.6 %. Macroglobuline: serologisch onderzoek met een anti-macroglobulineserum: dubieus positieve reactie in verdunning 1 : 10; onderzoek met de ultracentrifuge: negatief. Cryoglobuline: negatief. AST: 100 E/cc. C-reactive protein: ++++. L.E. cellen: negatief. Bloedureum 255 mgr/L. Urine: alb. —, red. —, sed. geen duidelijke afwijkingen (meerdere malen bepaald). 17-Ketosteroiden 14.2 gr/etmaal; 17-hydroxysteroiden 8.4 gr/etmaal. Benzidine onderzoek faeces: negatief. Onderzoek op focaal infect:

Afdeling Keel-, neus- en oorheelkunde: bij röntgenonderzoek van de neus-bijholten (Lilienfeld) toonden beide sinus maxillares sluiting; proefpunctie leverde echter niets op. Op de Afdeling Mondheelkunde werden geen duidelijke afwijkingen gevonden.

Bacteriologisch onderzoek:

Kweek van neusafstrijk: staphylococcus aureus (hemolyse +, coagulase +), met grote groeiendheid. Kweek van keelafstrijk: staphylococcus aureus (hemolyse +, coagulase +) en enige kolonies viridans streptococci.

Histologisch onderzoek:

Excisie 5099 (huidbiopsie uit erythemateuze, lenticulaire, enigszins urticariële, maculopapuleuze efflorescentie aan de strekzijde van de linker onderarm. Ouderdom \pm 20 uur. Fixatie: formaline 10 %).

Aan de epidermis worden geen duidelijke veranderingen gezien. Op de voorgrond staan afwijkingen van kleine vaatjes als arteriolen, capillairen en venulae, met name die, welke gelokaliseerd zijn in oppervlakkige en middelste coriumlagen. Bij de aangetaste vaatjes wordt zwelling en hier en daar dissociatie van endotheelcellen gezien; de wand is soms verbreed, maar duidelijk fibrinoid materiaal wordt niet aangetroffen. Om de vaatjes, ten dele ook in de vaatwand zelf, bevindt zich een ontstekingsinfiltraat voornamelijk bestaande uit polynucleaire leukocyten met veel kernverval. Onder deze infiltraatcellen bevindt zich een betrèkkelijk groot aantal eosinofielen, daarnaast ook enkele lymfocyten en histiocyten. Ook in het bindweefsel van het corium tussen de aangetaste vaatjes worden vrij veel polynucleaire leukocyten met kernverval gezien. Dieper in het corium (met name in de omgeving van de zweetklieren) en plaatselijk in de bovenste lagen van de subcutis worden identieke veranderingen in en om kleine bloedvaatjes gezien. In de onmiddellijke nabijheid hiervan liggen enkele kleine arterietakjes, die geen enkele afwijking tonen.

Excisie 5128 (huidbiopsie uit lenticulair, enigszins urticarieel maculopapuleus element linker voorvoet. Ouderdom: niet ouder dan \pm 6 uur. Fixatie: formaline 10 %).

Het histopathologische beeld is vrijwel identiek aan dat van de voorafgaande excisie. In het stratum papillare worden op verschillende plaatsen uitgetreden erythrocyten aangetroffen.

Beloop en behandeling tijdens opname:

Tijdens opname traden vrijwel iedere dag, bij voorkeur in de namiddag, nieuwe efflorescenties van het beschreven type op; de meeste hiervan waren de volgende dag

reeds goeddeels weer verdwenen. Inspanning, als wandelen, had een duidelijk provocerende invloed. Als nevenverschijnselen ontstonden enkele keren vluchtige zwellingen in het gelaat, aan de handruggen, voorvoeten en enkelstreek. Op 2/12'59 traden gelijktijdig met de gebruikelijke huidverschijnselen (vnl. aan de armen, nates en bovenbenen), aan de laterale zijde van het linker onderbeen een tweetal tot duiveneigrote, oedemateuze zwellingen op.

De ziektesymptomen bleven overigens tot de huid beperkt, met name werden duidelijke gewrichtsverschijnselen of gastro-intestinale symptomen niet opgemerkt.

Als behandeling werd begonnen met een penicillinekuur (in verband met het voorkomen van staphylococcus aureus in de neus-keelholte) en wel in een totale dosering van 12 miljoen E. Het directe effect van deze therapie leek gering. Vanaf 23/12'59 werd nivaquine gegeven, later resochine, gecombineerd met cyproheptadine (periacin) (dosering resp. 2×250 mgr. en 4×5 mgr.). Op 13/2'60 werd patiënte met deze therapie ontslagen. De indruk bestond, dat het aantal nieuwe huidletsels de laatste maand van opname langzamerhand afnam. Patiënte vertrok naar elders en kon niet verder worden vervolgd. Van de behandelende collega-dermatoloog (Dr. L. v. d. Lugt te Rotterdam) vernamen wij (medio '63) dat, hoewel het proces duidelijk in intensiteit was afgenomen, nog steeds huidverschijnselen bleven ontstaan.

Diagnose:

Hemorragisch type van arteriolitis (vasculitis) „allergica” cutis superficialis.

Geval 3. P.K. 84976.

Anamnese:

Man van 53 jaar. Begin februari '60 werd patiënt ziek met koorts, diarree, hoesten en hoofdpijn. De huismedicus gaf aspirine en een hoestdrank (bevattende mixtura resolvens en sir. creosot. comp.). Op 13 februari, ± 10 dagen na ontstaan van de bovengenoemde ziektesymptomen, waarvan patiënt intussen goeddeels was hersteld, ontstonden hemorragische vlekjes aan de onderbenen, spoedig daarop gevolgd door soortgelijke laesies aan de armen. Volgens patiënt zouden deze vlekjes aanvankelijk het aspect van „galbulten” hebben gehad. Daarnaast klaagde hij over pijn in knieën en elleboogsgewrichten. Op 16 februari bezocht hij met deze verschijnselen voor het eerst de dermatologische polikliniek. Patiënt was 4 jaren geleden elders opgenomen geweest met purpura aan de onderbenen. Ook toen zou de aandoening ontstaan zijn kort na aspirinegebruik. Uit navraag bleek, dat destijds bij algemeen onderzoek behoudens een lichte thrombopenie (120.000) geen duidelijke afwijkingen waren gevonden. In de jeugd had hij vaak keelklachten. Geen allergische aandoeningen, ook niet in de familie-anamnese.

Huidbeeld bij het 1e P.K. bezoek (15/2'60):

Aan voetruggen en onderbenen, in mindere mate aan de bovenbenen, bevinden zich talrijke gedissemineerd voorkomende, van *lenticulair- tot dubbeltjegrote livide-rode, maculeuze efflorescenties*. Deze tonen veelal een *hemorragische component*, welke ten dele meer diffuus van karakter is, zich bij andere efflorescenties echter als afzonderlijk staande petechiën openbaart. De meeste laesies zijn vlak, slechts een enkele voelt enigszins oedemateus geïnfiltreerd aan. Soortgelijke huidverschijnselen worden ook aan de armen aangetroffen, vooral in de omgeving van het elleboogsgewricht. De efflorescenties zijn hier meer helderrood van kleur, tonen hier en daar een circinaire rangschikking en de hemorragische component is slechts weinig uitgesproken.

Algemeen onderzoek en laboratoriumgegevens:

Bij algemeen intern onderzoek werden geen duidelijke afwijkingen gevonden. BSE 56 mm/1 uur (Westergren). Bloedbeeld: Hb 13.2 gr %, ery's 3.700.000, leuk. 6700, met normale verdeling, geen eosinofielen. Stollingsfactoren: trombocyten

315.000, bloedingstijd 2½ min., stollingstijd 4 min. Fibrinogeengehalte van het bloed 655 mgr %. Symptoom van Rumpel-Leede positief. Elektroforetisch eiwitspectrum: totaal eiwit 6.6 gr %, alb. 37.8 %, glob. α_1 8.0 %, α_2 16.2 %, β 17.3 %, γ 20.7 %. AST 150 E/cc. C-reactive protein + + + + +. Bloedureum 480 mgr/L. Urine: alb. —, red. —, sed. g.a. Benzidineractie in de faeces: positief.

Onderzoek op focaal infect:

Afdeling Keel-, neus- en oorheelkunde: tonsillen niet vergroot, ook overigens geen duidelijke afwijkingen. Afdeling Mondheelkunde: geen afwijkingen (volledige prothese).

Bacteriologisch onderzoek:

Kweek van keelafstrijk: geen pathogene microörganismen.

Verloop:

Op 1/3'60 bezocht patiënt opnieuw de dermatologische polikliniek. Nadat de verschijnselen na het eerste polikliniekbezoek vrij spoedig waren verdwenen, waren sinds \pm 48 uur nieuwe huidsymptomen ontstaan aan armen en benen, gepaard gaande met heftige buikpijn, gal braken en pijnlijke zwelling van de enkelgewrichten. Het aspect van de nu aanwezige elementen was min of meer hetzelfde als bij het eerste polikliniekbezoek. Wel waren de meeste efflorescenties nu duidelijk, enigszins oedemateus, geïnfiltrerd. Naast huidverschijnselen aan de voeten, enkelstreek en onderbenen werden vooral aan de onderarmen talrijke lenticulaire, helder- tot meer donkerrode maculo-papuleuze efflorescenties gezien, met centraal, of ook wel aan de periferie meer of minder talrijke petechiën.

Bij intern onderzoek werden ook nu geen duidelijke afwijkingen gevonden. Röntgenologisch galblaasonderzoek toonde een normale galblaas, welke na eten goed contraheerde en geen voor stenen verdachte ophelderingen toonde. BSE 34 mm/1 uur (Westergren). Trombocyten 420.000. Fibrinogeen 459 mgr %. Elektroforetisch eiwitspectrum: totaal eiwit 5.9 gr %, alb. 54.7 %, glob. α_1 5.1 %, α_2 13.2 %, β 13.5 %, γ 13.5 %. Benzidineractie faeces: negatief.

Histologisch onderzoek:

Excisie 5253 (biopsie uit hemorragisch-maculeus, iets oedemateus geïnfiltrerd element aan de linker kuit. Ouderdom \pm 48 uur. Fixatie: alcohol 96 %).

Onder een normale epidermis tonen talrijke vaatjes in het stratum subpapillare naast endotheelzwelling een verbreding van de wand door afzetting van enig fibrinoïd materiaal, dat ten dele ook in het aangrenzende perivasculaire bindweefsel gezien wordt. In en om de wand van deze aangetaste vaatjes bevinden zich ontstekingsinfiltraten voornamelijk opgebouwd uit polynucleaire leukocyten met daarnaast rondcellen en fibroblasten. De ontstekingscellen tonen een uitgesproken kernverval. Eosinofielen worden in het infiltraat niet opgemerkt. Ook in het omringende oedemateuze corium worden veel ontstekingscellen gezien met massaal kernverval. Diep in het corium, zo ook op de grens cutis-subcutis, bevinden zich enkele grotere ontstekingshaarden, ontstaan door samenvloeiing van perivasculaire celinfiltraten. De hierin gelegen vaatjes, voornamelijk capillairen, tonen dezelfde veranderingen als boven beschreven. In de subcutis worden geen noemenswaardige afwijkingen, met name niet van de kant van de vaten, gezien.

Verder verloop:

De nieuwe huidruptie verdween binnen enkele dagen spontaan. In de eerste daaropvolgende weken ontstonden van tijd tot tijd nog verspreide efflorescenties voornamelijk aan de onderbenen. Enkele maanden later kwam patiënt nog eens voor controle. Aan de huid waren geen duidelijke afwijkingen meer te zien. In de laatste weken waren ook geen nieuwe huidletsels meer ontstaan. De BSE was gedaald tot 18 mm/1 uur.

Diagnose:

Hemorragisch type van arteriolitis (vasculitis) „allergica” cutis superficialis.

Geval 4. P.K. 82744.

Anamnese:

Jongen van 16 jaar. Medio september '58 traden voor de eerste maal rode vlekjes aan de onderbenen op; patiënt was misselijk, braakte en klaagde over buikpijn. Deze symptomen waren echter na enkele dagen weer verdwenen. Ook de huidverschijnselen bleken van een betrekkelijk vluchtig karakter te zijn, maar recideerden sindsdien verschillende malen, met name na inspanning (wandelen, fietsen etc.). Voor verder onderzoek resp. behandeling werd patiënt 25/11'58 op de dermatologische afdeling opgenomen. Hierbij bleek, dat patiënt tevoren altijd goed gezond geweest was. Wel had hij vroeger nog al eens keelpijn gehad. Het gebruik van medicamenten, met name in de laatste tijd voor het ontstaan van de huidverschijnselen werd ontkend. Noch bij patiënt zelf noch in de familie zouden allergische aandoeningen voorkomen. Een broer van de vader was aan longtuberculose overleden.

1e opname in de dermatologische afdeling (25/11'58 tot 21/2'59).

Huidverschijnselen bij opname:

Aan beide onderbenen, voetruggen en tenen talrijke, verspreid voorkomende, van speldeknoopgrote tot lenticulaire *erythemateus-hemorragische maculae*. Hiertussen petechiale elementen. Aan de linker laterale enkelstreek zijn dergelijke laesies geconflueerd tot een guldengroot hemorragisch gebied, nauwelijks verheven, waarin plaatselijk vesikels en erosies worden aangetroffen. Op enkele plaatsen enige *maculo-papuleuze elementen met hemorragisch-crusteus centrum*, met name aan de linker mediale enkelstreek en aan de dorsale zijde van de linker tweede teen.

Algemeen intern onderzoek en laboratoriumgegevens (in het begin van de opname bepaald):

Bij algemeen onderzoek werden geen duidelijke afwijkingen gevonden. Röntgenfoto thorax: geen afwijkingen. Pirquet: humaan negatief; bovien negatief. Röntgenfoto maag: geen afwijkingen. Tensie 140/85. BSE 13/30, resp. na 1 en 2 uur (Westergren). Bloedbeeld: Hb 13.8 gr %. Ery's 5.260.000, leuk. 6200; diff.: normale verdeling, geen eosinofielen. Stollingsfactoren: trombocyten 171.600, bloedingstijd 1'10'', stollingstijd 9'25''. Symptoom van Rumpel-Leede positief. Elektroforetisch eiwit-spectrum: totaal eiwit 7.9 gr %, alb. 49.6 %, glob. α_1 6.3 %, α_2 13.6 %, β 14.2 %, γ 16.3 %. Macroglobuline: (onderzoek met de ultracentrifuge) negatief. Cryoglobuline: negatief. Antistreptolysinetiter: 150-200 E/cc. Leverfunctieproeven: bilirubine direct negatief; indirect 4.7 E; cholesterol totaal 167 mgr %; cholesterol-esters 123 mgr % (= 74 %); thymol tr. test 2.6 E; alc. fosf. 16.6 E; Ca formolgel negatief.

Allergieonderzoek:

Cutane en intracutane tests met inhalatie- en voedingsallergenen: negatief d.w.z. geen directe urticariële reactie. Na 24 uur tonen schimmels, haren en veren, boompollen een „late” (niet specifieke) reactie in de vorm van een enigszins „urticaröide” rode, niet hemorragische papel.

Onderzoek op focaal infect:

De Afd. Keel-, neus- en oorheelkunde en Mondheelkunde vonden op hun gebied geen duidelijke afwijkingen.

Bacteriologisch onderzoek:

Kweken neus- en keelafstrijk: eenmaal werden uit een keelafstrijk enkele kolonies staphylococcus aureus gekweekt (hemolyse +, coagulase +).

Histologisch onderzoek:

Excisie 4671 (uit lenticulair maculo-papuleus element met hemorragisch-crusteus centrum aan de linker elleboog. Betrekkelijk jonge laesie. Fixatie: formaline 10 %).

De epidermis toont op verschillende plaatsen uitgebreide spongiose met hier en daar vesikelvorming, vooral intraepidermaal, maar ook subcorneaal. Daarnaast wordt plaatselijk ook subepidermale blaarvorming gezien. De inhoud van deze vesiculae

bestaat voor een belangrijk deel uit naar de epidermis gemigreerde polynucleaire leukocyten, die een sterke mate van kernverval tonen. Daarnaast worden ook erythrocyten gezien. Op een enkele plaats is er enige necrose van de buitenste epidermislagen. Het stratum papillare en subpapillare cutis zijn sterk oedemateus en bevatten verspreid ontstekingsinfiltraatcellen met kernverval en uitgetreden erythrocyten.

In het corium, in het bijzonder in het stratum reticulare, bevinden zich uitgebreide ontstekingsinfiltraten, welke enigszins manchetvormig om kleine aldaar gelegen bloedvaatjes gelokaliseerd zijn. Dit infiltraat bestaat op sommige plaatsen goeddeels uit rondcellen en histiocyttaire elementen, elders overheersen echter polynucleaire leukocyten, welke een vrij sterke kernintegratie tonen. Hier en daar worden ook enkele eosinofiele leukocyten gezien. Het endotheel van de aangetaste vaatjes is veelal sterk gezwollen, de wand oedemateus verbreed met op sommige plaatsen fibrinoïde veranderingen vooral in de adventitia en naaste omgeving. In de middelste cutislagen bevinden zich enkele vaatjes, welke een sterke fibrinoïde afzetting tonen, niet alleen in de vaatwand maar ook in het aangrenzende bindweefsel. Ook in de diepere cutislagen, tot op de grens met de subcutis, worden soortgelijke vaatveranderingen als boven beschreven, gezien; het leukocytaire element met aanzienlijk kernverval staat hier meer op de voorgrond. (Hoewel in deze excisie dus betrekkelijk veel vaatwand-fibrinoïd wordt gezien, was dit in verschillende, op andere tijdstippen gedane biopsieën niet het geval).

Beloop tijdens eerste opname:

Spoedig hierna verdwenen de nog bestaande huidverschijnselen en de eerste tijd bleven ondanks veel lichaamsbeweging recidieven uit. Op 11/12'58 werd (op grond van het voorkomen van staphylococcus aureus in de keel, waarvan de oorzakelijke betekenis niet kon worden uitgesloten) een penicillinekuur gegeven (totaal 3 mill E). Op 17/12'58 ontstonden aan de onderbenen talrijke nieuwe hemorragisch-maculeuze elementen en hemorragisch-crusteuze efflorescenties, welke met braken en buikpijn gepaard gingen. Enige dagen later toonden beide handruggen een oedemateuze zwelling, terwijl aan de onder- en bovenarmen ovale tot meer strengvormige infiltraten zich ontwikkelden, welke pijnlijk waren bij palpatie en waarboven de huid helderrood, later meer lividerood was verkleurd. Hierbij werd de diagnose op *thrombophlebitis migrans* gesteld.

In de eerstkomende dagen traden talrijke nieuwe, tot speldeknopgrote, purpura-elementen op, thans veelal zonder zichtbare ontstekingscomponent, met lokalisatie aan de onderbenen, voeten, armen en handpalmen. Vooral boven de grote gewrichten (welke overigens niet gezwollen waren) was het aantal huidletsels talrijk. Aan de armen ontstonden wat later ook oedemateus-geïnfiltreerde, maculo-papuleuze elementen met hemorragisch-crusteus centrum. Patiënt bleef klagen over zeurende buikpijn en de faeces kreeg een teerachtig aspect.

Laboratoriumgegevens:

BSE 17 mm/1 uur (Westergren). Trombocyten 237.500. Elektroforetisch eiwit-spectrum: totaal eiwit 7.0 gr %, alb. 63.1 %, glob. α_1 3.9 %, α_2 10.7 %, β 10.1 %, γ 14.2 %. Urine: alb. —, sed. \pm 5–10 erythrocyten p.g.v.. Benzidine-reactie in de faeces positief.

De behandeling, welke geschiedde in samenwerking met de internist, bestond uit fenylbutazon (300 mgr/dd.), enterosalicyl (3 dd 2 tabl.) en extr. belladonna; later antrenyl (3 dd 5 mgr.) en zachte voeding. De thrombophlebitis-verschijnselen werden lokaal behandeld met hirudoïdzalf en kompressen.

Eind december leek de toestand gaandeweg te verbeteren en traden geen nieuwe huidverschijnselen meer op. In de urine werden nog steeds enkele erythrocyten per gezichtsveld gezien. De benzidine-reactie in de faeces bleef positief, hoewel de kleur

weer normaal was geworden.

Op 4/1'59 begon patiënt weer over buikpijn te klagen; de faeces werd opnieuw donker van kleur. Echter ontstonden geen nieuwe huidverschijnselen. Elektroforetisch eiwitspectrum: totaal eiwit 6.9 gr %, alb. 59.7 %, glob. α_1 5.8 %, α_2 14.5 %, β 9.8 %, γ 10.2 %. Op 6/1'59 werd begonnen met prednison (30 mgr/daags). In het verdere verloop van de opname deden zich geen nieuwe symptomen van de kant van de huid meer voor. Met de prednisondosering werd langzamerhand gedaald, totdat patiënt op 21/2'59 met 2×5 mgr. prednison/daags in goede toestand kon worden ontslagen.

De eerste tijd na ontslag bleef de toestand bevredigend; huidverschijnselen traden slechts sporadisch op. Op 20/3'59 ontstonden echter weer talrijke purpura en maculo-hemorragische efflorescenties aan de onderbenen en werd over pijn in de knieën geklaagd. Spoedig daarna kreeg patiënt buikpijn, hij was misselijk en braakte; de linker knie was gezwollen. Er volgde opname in de Interne Kliniek.

Over het verdere verloop valt nog te zeggen, dat patiënt sindsdien nog enkele malen met melaena, bloed braken en hematurie gepaard gaande rechutes heeft doorgemaakt, waarvoor hij in de Kliniek voor Inwendige Ziekten is opgenomen geweest. Een van deze recidieven trad op in aansluiting aan een angina, waarbij talrijke β -hemolytische streptococci vanuit de keel werden gekweekt. In hoeverre een verband tussen dit focaal infect en de eruptie heeft bestaan, is niet duidelijk geworden. (AST wisselend van 100–300 E/cc). Op het optreden tijdens het ziektebeloop van thrombophlebitis migrans zal later met betrekking tot de pathogenese nog worden teruggekeken. Herhaalde behandelingen met corticosteroïden gaven niet de indruk het ziekteverloop gunstig te beïnvloeden. Patiënt werd later dan ook voornamelijk symptomatisch behandeld. Op de duur zijn de klachten spontaan afgenomen en patiënt kan thans vrijwel als genezen worden beschouwd.

Diagnose:

Hemorragisch type van arteriolitis (vasculitis) „allergica” cutis superficialis.

Geval 5.

Anamnese:

Man van 58 jaar. In augustus '59 werd bij het bevolkingsonderzoek bij patiënt een „vlek” op de rechter long gevonden. Patiënt hoestte reeds jaren, was niet astmatisch. Een broer zou astmatische bronchitis hebben. Voor nader onderzoek werd patiënt op de Afdeling Longziekten (Hoofd: Prof. Dr. N. G. M. Orie) opgenomen (december '59).

Op de röntgenfoto van de thorax werd aan de onderpool van de rechter hilus een onscherp begrensde schaduw gezien. Op grond van nader bronchografisch onderzoek werd de diagnose bronchuscarcinoom gesteld (tevorens was routinegevoel, teneinde een jodiumovergevoeligheid uit te sluiten, gedurende drie dagen KJ gegeven). De Pirquet was positief. Het sputum werd alleen microscopisch onderzocht: bij herhaling werden geen bacteriën en/of eosinofielen gevonden. Het verdere onderzoek leverde aan hart en overige organen geen duidelijke afwijkingen op. Een allergie-onderzoek (met voedings- en inhalatie-allergenen) was negatief. BSE 1 mm/1 uur (Westergren).

Ter voorbereiding van de operatie werd gedurende 6 dagen penicilline-streptomycine gegeven (resp. 1 miljoen E en 1 gr/daags) n.l. van 15–21 december '59. Verder kreeg patiënt ter sedering luminal en soneryl. Eind december ging hij over naar de Afdeling Chirurgie [Hoofd: Prof. Dr. L. D. Eerland], waar op 2/1'60 pneumonectomie werd verricht (P.A. diagnose: carc. solid. plan. bronchii cum metastasi in lymph. reg. en in parenchym. pulm.). Postoperatief werd weer penicilline-streptomycine gegeven (t/m 7/1'60). De eerste dagen ook prednison, waarvan de dosis allengs werd verlaagd.

Vervolgens kreeg patiënt van 8 t/m 12 januari chloromycetine (2 gr/dd). Daarnaast als hypnoticum quadronox. Op 11 januari ontstond oedeem van beide handruggen en spoedig daarop ontstonden hemorragische vlekjes aan benen en armen. Op 13 januari werd patiënt daarop door de dermatoloog in consult gezien. De huidruptie bestond toen naar schatting ± 36 uur.

Huidbeeld:

De huidveranderingen waren het sterkst uitgesproken aan de nates en aan de laterale en buigzijde van de bovenbenen, waar *oedemateuze, enigszins urticariële maculo-papuleuze elementen* werden gezien, *welke bloedinkjes toonden*. Soortgelijke efflorescenties, maar geringer in aantal, werden aan de strekzijde van de onderbenen en enkelstreek aange troffen. Ook hier droegen de elementen veelal een hemorragisch karakter. Aan de buigzijde van de onderarmen en in de elleboogsplooiën bevonden zich kleinere en wat grotere, ten dele tot kinderhandpalmgrote haarden, die door samenvloeiing van *hemorragische maculae*, welke geen duidelijke infiltratie (meer) toonden, waren ontstaan. De symptomen beperkten zich tot verschijnselen van de kant van de huid. Met name gewrichts- en buikklachten ontbraken.

Laboratoriumgegevens:

BSE 17 mm/1 uur (Westergren). Bloedbeeld (13/1): leukocyten 11.600; diff. eo's 3, st 2, segm 61, ly 25, mono 9. Stollingsfactoren: trombocyten 524.000; stollingstijd 5'30"; bloedingstijd 2'. Urine: alb. —, red. —, sed. g.a.

Histologisch onderzoek:

Excisie 5183 (huidbiopsie uit maculo-papuleuze laesie, ± 36 uur oud. Fixatie: alcohol 96 %).

De epidermis toont geen duidelijke afwijkingen. Plaatselijk worden enkele, in het epitheel binnengedrongen leukocyten gezien. In het oedemateuze stratum papillare en subpapillare cutis bevindt zich een vrij uitgebreid ontstekingsinfiltraat, dat voornamelijk rond kleine bloedvaatjes, voornamelijk capillairen en arteriolen, wordt gezien. Het endotheel van deze vaatjes is gezwollen; de vaatwand is hier en daar enigszins verbreed door afzetting van een geringe hoeveelheid fibrinoïde substantie. In het perivasculaire ontstekingsinfiltraat worden naast leukocyten ook rondcellen gezien; eosinofielen worden niet gevonden. Wel is echter massaal kernverval een opvallend verschijnsel. In het stratum reticulare soortgelijke veranderingen.

Verder verloop:

Alle therapie werd gestaakt. De huidverschijnselen verdwenen in enkele dagen. Patiënt kon nog enige tijd worden vervolgd, maar er hebben zich naderhand geen nieuwe huidsymptomen voorgedaan. Een bepaalde therapie bleef achterwege.

Diagnose:

Hemorragisch type van arteriolitis (vasculitis) „allergica” cutis superficialis.

Geval 6.

Anamnese:

Bij deze 76-jarige man, die reeds langere tijd prostaatklachten had, werd op 13/3'61 prostatectomie verricht [Afd. Chirurgie, Hoofd: Prof. Dr. L. D. Eerland]. Bij pathologisch-anatomisch onderzoek werd een adenocarcinoom gevonden. (Naar aanleiding hiervan volgde enige tijd later een orchidectomie.)

Wegens een urineweginfect (bacteriologisch onderzoek: *E. coli*, *pseudomonas aeruginosa* en enterococchen), werd vanaf de dag voor de operatie tot 18/3'61 penicilline-streptomycine gegeven (dosering resp. 2 mill. E en 1 gram per dag). Daarna werd overgegaan op chloromycetine (2 gr/daags). Vier dagen later ontstonden huidverschijnselen aan benen en armen. Patiënt werd daarop door de dermatoloog in consult gezien (22/3'61).

Huidbeeld:

Aan de strekzijde van de onderbenen en aan de voetruggen van lenticulaire tot muntgrote *purpura-vlekken*, die hier en daar tot grotere haarden samenvloeien. Bovendien een aantal dubbeltjesgrote, oedemateuze, enigszins urticarieel aandoende, *maculopapuleuze elementen met een hemorragisch centrum*, verspreid aan de strekzijde van de knieën en aan de voorzijde van de onderbenen. Aan de strekzijde van de onderarmen wordt een betrekkelijk gering aantal *erythemateus-hemorragische, niet geïnfiltreerde maculae* gezien. Er bestaat een oedemateuze zwelling rond de enkelgewrichten en aan de handruggen.

Histologisch onderzoek:

Excisie 5810 (biopsie uit hemorragisch-erythemateuze efflorescentie aan het rechter onderbeen. Ouderdom ten hoogste 24 uur. Fixatie: formol 10 %).

Onder een niet-veranderde epidermis bevindt zich in het stratum papillare en subpapillare een vrij uitgebreid ontstekingsinfiltraat, dat zich voornamelijk rond kleine bloedvaatjes met name arteriolen en capillairen heeft gelokaliseerd. De wand van deze vaatjes, waarin hier en daar ook ontstekingscellen te onderkennen zijn, is veelal wat verbreed, het endothelium is gezwollen. Het genoemde ontstekingsinfiltraat is voornamelijk opgebouwd uit polynucleaire leukocyten, waaronder een enkele eosinofiele leukocyt. Er is slechts een geringe kerndesintegratie. Enkele vaten tonen geringe fibrinoïde veranderingen. Ook in het bindweefsel tussen de aangetaste vaatjes bevindt zich in het corium vrij veel leukocytair ontstekingsinfiltraat. In het stratum papillare plaatselijk kleine bloedinkjes. De diepere lagen van het corium en de subcutis tonen geen noemenswaardige afwijkingen.

Beloop:

De huidverschijnselen verdwenen in enkele dagen; de chloromycetine medicatie was intussen gestaakt. Recidieven hebben zich nadien niet meer voorgedaan.

Diagnose:

Hemorragisch type van arteriolitis (vasculitis) „allergica” cutis superficialis.

Geval 7. P.K. 85939.

Anamnese:

Man van 50 jaar. Kort na een „angina”, \pm 6 weken geleden, waarvoor patiënt één dag chéfarinetabletten zou hebben gebruikt, ontstonden voor de eerste maal hemorragische vlekjes aan de benen, sporadisch ook aan de armen. Sindsdien treden regelmatig dergelijke huidefflorescenties op, waarbij het beloop zich kenmerkt door remissies en exacerbaties. Gewrichtsverschijnselen, zo ook andere interne symptomen, ontbreken. Patiënt ontkent verder elk gebruik van medicamenten. Hij heeft ook in vroegere jaren veel last van keelpijn gehad. Overigens leverde de anamnese weinig bijzonderheden op. Allergische aandoeningen komen in de familie niet voor.

Huidbeeld:

Aan beide onderbenen, vooral aan de strekzijde, alsmede t.h.v. de kniegewrichten worden verspreid tot *lenticulairgrote, vlakke, hemorragisch-erythemateuze maculae*, welke nauwelijks enige infiltratie tonen, gezien. Hiertussen bevinden zich *tot speldeknoopgrote, vaak folliculair gelokaliseerde purpura-elementen*. Er bestaat enig oedeem rondom beide enkelgewrichten.

Algemeen intern onderzoek en laboratoriumgegevens:

Bij het interne onderzoek [Interne afd., Hoofd: Prof. Dr. E. Mandema] werden geen duidelijke afwijkingen gevonden. Een thoraxfoto toonde geen bijzonderheden. BSE 12 mm/1 uur (Westergren). Bloedbeeld: Hb 13.9 gr %. Leuk. 6000. Diff.: baso 1, st. 1, segm. 56, ly 36, mono 6. Stollingsfactoren: trombocyten 175.000, stollingstijd 4', bloedingstijd 3', retractie stolsel normaal. P.T.T. 15/15. Fibrinogeen 353 mgr %.

Symptoom van Rumpel-Leede: zwak positief. Elektroforetisch eiwitspectrum: totaal eiwit 7.6 gr %, alb. 50.5 %, glob. α_1 4.6 %, α_2 9.1 %, β 15.9 %, γ 19.9 %. Macroglobuline (serologisch onderzoek door middel van een antimacroglobuline-serum): negatief. A.S.T. 300 E/cc. Rosetest negatief. C-reactive protein negatief. Urine: Alb. —, red. —, sed.: enkele leukocyten/p.g.v.

Onderzoek op focaal infect:

Afd. Keel-, neus- en oorheelkunde: vergrote misvormde tonsillen, aspect overigens vrij rustig. Afd. Mondheelkunde: enige elementen, welke als dentogeen focus in aanmerking zouden kunnen komen. Deze werden geëxtraheerd.

Bacteriologisch onderzoek:

Keelafstrijk; gekweekt werden: a) staphylococcus aureus (hemolyse positief, coagulase positief) met matige groeiendheid; b) β -hemolytische streptococci, Lancefield groep C, eveneens met matige groeiendheid.

Histologisch onderzoek:

Excisie 5347 (biopsie uit oudere, miliairgrote, weinig geïnfilteerde hemorragisch-erythemateuze efflorescentie aan de mediale zijde van het rechter onderbeen. Fixatie: alcohol 96 %).

Centraal in de coupe en wel in de bovenste lagen van het stratum reticulare bevindt zich enig ontstekingsinfiltraat, dat vooral om kleine vaatjes als arteriolen, venulae en capillaren, welke duidelijke pathologische veranderingen tonen, gelegen is. Naast endotheelzwellen tonen sommige van deze vaatjes, zowel in als buiten de vaatwand, afzetting van enig fibrinoïd materiaal. Het vasculaire en perivasculaire ontstekingsinfiltraat bestaat uit rondcellen en leukocyten. Eosinofielen ontbreken. Hier en daar wordt enig kernverval gezien. De epidermis toont geen duidelijke afwijkingen. Ook in het stratum papillare en subpapillare worden geen noemenswaardige veranderingen gezien, met name niet aan de daar gelegen capillaren.

Verder beloop:

Patiënt werd in de daaropvolgende maanden nog 2 x op de dermatologische polikliniek gezien, beide keren waren slechts geringe huidverschijnselen aanwezig. De keel-, neus- en oorsels adviseerde, gezien ook de voorgeschiedenis, tonsillectomie; patiënt voelde hiervoor echter weinig en onttrok zich kort daarop aan verdere observatie.

Diagnose:

Hemorragisch type van arteriolitis (vasculitis) „allergica” cutis superficialis.

Geval 8. P.K. 82907.

Anamnese:

Man van 55 jaar. Sinds december '58 recidiverend optreden van purpura en met bloedinkjes gepaard gaande rode vlekjes. Deze bevonden zich vooral aan de onderbenen maar werden ook wel elders aan de extremiteiten gezien. De betreffende efflorescenties bleven enkele dagen bestaan, om daarna, veelal zonder achterlating van enig restverschijnsel, weer te verdwijnen. Een nieuwe eruptie kondigde zich nogal eens aan door een vermoeidheidsgevoel in de benen. De aandoening ging vaak gepaard met oedeem van de enkelstreek, maar duidelijke gewrichtsverschijnselen ontbraken. Patiënt had sinds december '57 symptomen van angina pectoris, waarvoor hij onder controle stond van de Interne Afdeling en nitrobaat-tabletten gebruikte. Verder nam hij af en toe voor hoofdpijn Mijnhardt-tabletten (coffeïne, fenacetine, antipyrine) in. Uit de voorgeschiedenis van patiënt vielen geen bijzonderheden te vermelden, met name geen allergische aandoeningen. Ook in de familie van patiënt kwamen geen allergische aandoeningen voor. Na een poliklinische observatie van enkele maanden werd patiënt 3 maart '59 opgenomen in de dermatologische kliniek met een sedert de vorige dag bestaande nieuwe huidruptie.

Huidverschijnselen bij opname:

Aan de onderbenen, minder uitgebreid ook aan de bovenbenen, nates, onderbuik, mediale zijde van de onderarmen en elleboogsplooiën, talrijke van lenticulair- tot dubbelteggrote, *vlakke rode tot lividerode maculae*, waarin een meer of minder groot aantal *petechiën* te onderkennen zijn. Hiernaast worden enigszins *oedemateuze, maculo-papuleuze efflorescenties* gezien, eveneens met een *hemorragische component*. Hier en daar zijn de beschreven efflorescenties tot grotere laesies samengevloeid. Aan de onderbenen bevinden zich tussen genoemde huidverschijnselen ook een groot aantal tot *speldeknop-grote vlakke purpura-elementen*.

Algemeen onderzoek en laboratoriumgegevens:

(tijdens opname van 3 maart-14 april '59).

Bij algemeen fysisch onderzoek werden geen duidelijke afwijkingen gevonden. Röntgenfoto thorax: elongatio aortae, verder geen duidelijke afwijkingen. Pirquet-reactie: humane tuberculine ++; bovine tuberculine ++. Op E.C.G. werden geen afwijkingen gezien passend bij angina pectoris. Röntgenfoto galblaas: geen afwijkingen, met name geen steenvorming. Tensie 170/100, tijdens opname dalend tot 135/90. BSE 5 mm/1 uur (Westergren). Bloedbeeld: Hb 13.8 gr %; ery's 4.760.000; leuk. 8600; Diff.: eos 5, st 1, segm. 37, ly 57. Stollingsfactoren: trombocyten 429.000, stollingstijd 4'35'', bloedingstijd 1'30'', P.T.T. 15/15. Symptoom van Rumpel-Leede positief. Elektroforetisch eiwitspectrum: tot. eiwit 8.5 gr %, alb. 49.1 %, glob. α_1 5.1 %, glob. α_2 10.1 %, β 16 %, γ 19.7 %. Macroglobuline (onderzoek met de ultracentrifuge): negatief; cryoglobuline: negatief. A.S.T. 150-200 E/cc. Rosetest negatief. L.E.cel onderzoek negatief. Leverfunctieproeven: bilirubine direct negatief, indirect 0.9 E; cholesterol totaal 291 mgr %, cholesterolsters 195 mgr %; Thymoltr. test 6.6 E; Ca formolgel negatief. Bloedureum 240 mgr/L. Urine: alb. —, sed.: bij herhaling geen duidelijke afwijkingen met name geen erythrocyten. Benzidine-reactie in de faeces: negatief.

Onderzoek op focaal infect:

Afd. Keel-, neus- en oorheelkunde: geen duidelijke afwijkingen. Afd. Mondheelkunde: restgebit onderkaak, zonder duidelijke foci. Sterke paradonthopathia mixta in het onderfront. (Er wordt totaalextractie geadviseerd).

Bacteriologisch onderzoek:

Kweek keelafstrijk: streptococcus viridans, groeiendheid groot. Kweek neusslijmvliesafstrijk: pneumococci en H. influenzae (groeiendheid groot). (Tijdens opname werd het restgebit geëxtraheerd, waarbij een kweek werd ingezet van de inhoud van een tandwortelkanaal. Bij microscopisch onderzoek: zeer veel bacteriën van verschillende soort, hoofdzakelijk vibrionen en plompe streptococci; verder pseudodifterie-achtige Gram positieve staafjes, spirochaeten en leptotrichia buccalis. Aërobe en anaërobe kweeken vielen negatief uit).

Allergieonderzoek:

Cutane en intracutane tests met inhalatie- en voedingsallergenen, zo ook met enige bacteriecultuurfiltraten (afk. van het streeklab. te Groningen) (str. pyogenes, str. pneumoniae, str. viridans, Klebsiella pneumoniae, H. influenzae, staph. albus, staph. aureus en E. coli). Directe reactie (na 20 minuten): alleen E. coli toonde een directe urticariële reactie. Late reactie (na 24 uur): alle testplaatsen, zowel cutaan als intracutaan toonden een meer of minder uitgesproken reactie in de vorm van een lenticulaire, tot dubbelteggrote, maculo-papuleuze laesie, waarin, speciaal bij druk met glasspatel een wisselend aantal petechiën te onderkennen waren. Van de inhalatie-allergenen werden de sterkste reacties gezien op huisstof, schimmels, en haren en veren.

De reacties op haren-veren en op E. coli waren duidelijk hemorragisch. De meeste van deze reacties verdwenen na een tijdsverloop van \pm 72 uur. De intracutane test op haren en veren kreeg echter in de eerstkomende 24 uur een nog meer uitgesproken

hemorragisch karakter. De uitkomsten zijn moeilijk te interpreteren. De meeste reacties moeten waarschijnlijk als specifiek worden beschouwd. Hoogstens aan de reactie op *E. coli* en haren-veren zou men een zekere betekenis kunnen hechten, maar noch de anamnese noch de uitkomsten van het verdere onderzoek bieden hiervoor voldoende aanknopingspunten. Wel viel op te merken dat in aansluiting aan deze huidtests nieuwe verschijnselen van de kant van de huid werden gezien.

Histologisch onderzoek:

Excisie 4746 (uit lenticulair, erythemateus, iets geïnfiltreerd maculeus element, met hemorragische component, aan het linker onderbeen gelokaliseerd. Ouderdom van de laesie \pm 20 uur. Fixatie: formol 10 %).

De epidermis toont, uitgezonderd enig intracellulair oedeem, geen duidelijke afwijkingen. In het sterk oedemateuze stratum subpapillare en reticulare cutis bevindt zich vrij veel ontstekingsinfiltraat, dat vooral gelegen is om kleine bloedvaatjes, als arteriolen, venulae en capillairen. Naast endotheelzwellings wordt in de vaatwand, als ook in de naaste omgeving van verschillende der aangetaste vaatjes, enig fibrinoid materiaal gezien. Het vasculaire en perivasculaire ontstekingsinfiltraat bestaat voor een belangrijk deel uit polynucleaire leukocyten, waaronder zich vrij veel eosinofiele leukocyten bevinden. Er is een belangrijke mate van kerndesintegratie. In mindere mate nemen ook rondcellen en histiocyten aan de opbouw van het infiltraat deel. Ook in het deze pathologisch veranderde vaatjes omgevende corium bevinden zich verspreid vele ontstekingscellen met aanzienlijk kernverval. Dieper in het corium, tot op de grens met de subcutis, kunnen, met name in de directe omgeving van zweetklierstructuren, soortgelijke vaatveranderingen als boven beschreven, worden opgemerkt.

Beloop tijdens opname:

Direct na opname werd de totdien toegepaste therapie gestaakt. Op advies van de internist werd nitrobaat vervangen door luminal-euphylline-theophylline poeders. Tijdens deze klinische observatie ontstonden van tijd tot tijd, voornamelijk aan de onderbenen, weinig talrijke hemorragisch-erythemateuze maculae en purpura-elementen, maar ondanks veel lichaamsbeweging bleven meer uitgebreide huidverschijnselen, zoals deze bij opname werden gezien, achterwege. Ook na extractie van het restgebit trad geen reactivering van het proces op. Patiënt werd op 14 april '59 ontslagen zonder dat een bepaalde therapie was ingesteld.

Verder verloop:

Spoedig na ontslag ontstonden nieuwe, elkaar met korte tussenpozen opvolgende, recidieven. Antihistaminica, rutine en vit. C. hadden hierop geen duidelijk effect. Patiënt bezocht 9/5'59 de polikliniek met een \pm 15 uur bestaande nieuwe eruptie aan onder- en bovenbenen. De huidverschijnselen waren van eenzelfde karakter als bovenbeschreven, bovendien bevonden zich aan de enkelstreek beiderzijds enkele hemorragisch-vesiculeuze laesies, waaruit later oppervlakkige ulcera ontstonden. In het elektroforetisch eiwitspectrum bleek het gamma-globuline thans duidelijk verhoogd (totaal eiwit 7.7 gr %, alb. 39.7 %, glob. α_1 5.7 %, α_2 12.9 %, β 16 %, γ 25.7 %).

Overgegaan werd op salicylpreparaten (o.a. enterosalicyl). In de nu volgende maanden bleef het proces tamelijk rustig, hoewel toch regelmatig nieuwe purpuravlekken bleven ontstaan, dikwijls in aansluiting aan inspannende werkzaamheden. Enkele malen ontstonden onpijnlijke zwellingen van beide kniegewrichten, soms ook aan de handruggen, hetgeen gepaard ging met een wat sterkere uitbreiding van het aantal nieuwe huidefflorescenties. In oktober '59 werd de enterosalicylbehandeling gestaakt en werd overgegaan op nivaquine: drie maal, later twee maal per dag 100 mgr. In de loop van 1960 bezocht patiënt met onregelmatige, langdurige tussenpozen, nog enkele malen de dermatologische polikliniek. Van tijd tot tijd ontstonden nog wel enkele efflorescenties aan de onderbenen, maar deze waren betrekkelijk gering in aantal.

en van een eruptief optreden der huidverschijnselen kon toch niet meer worden gesproken. Einde 1960 werd alle therapie gestaakt; spoedig daarop onttrok patiënt zich aan verdere controle. Bij navraag (september '63) deelde de huisarts mee, dat patiënt reeds 2 jaar geheel vrij van huidsymptomen was.

Diagnose:

Hemorragisch type van arteriolitis (vasculitis) „allergica” cutis superficialis.

Geval 9. P.K. 85611.

Anamnese:

Jongen van 6 jaar. Sinds 4 weken optreden van ten dele hemorragische veelal enigszins prominierende vlekjes aan de voetruggen, onderbenen en buigzijde van de onderarmen. Voortdurend ontstonden nieuwe efflorescenties. De afzonderlijke elementen bleven enkele dagen bestaan en verdwenen daarna weer, veelal met achterlating van enig pigment. Een en ander ging gepaard met recidiverende zwellingen van voetruggen en enkelstreek beiderzijds. Tijdens kortdurende bedrust verdwenen de verschijnselen, maar na opstaan volgde spoedig recidief. Het kind maakte overigens geen zieke indruk en had geen klachten, met name niet van de kant van de gewrichten of van de tractus digestivus. Gebruik van geneesmiddelen werd door de ouders ten enenmale ontkend. Patiëntje was ook tevoren niet ziek geweest, met name werd niet over keelpijn geklaagd. In de eigen anamnese kwamen geen allergische aandoeningen voor, maar enkele familieleden waren lijdende aan astma en/of constitutioneel eczeem.

Huidbeeld bij opname:

Aan de voetruggen, vooral de distale en laterale delen, zo ook aan de dorsale zijde van enkele tenen en beiderzijds aan de enkelstreek en het onderste 1/3 deel van beide onderbenen talrijke van lenticulair tot grotere, *helder- tot meer lividerode maculeuze en maculo-papuleuze efflorescenties*, waarvan de meeste bloedinkjes tonen in de vorm van een *hemorragie* of verspreid voorkomende puntvormige *petechiën* in het centrum van de efflorescentie. Hiertussen bevinden zich tot *speldeknopgrote purpura-elementen* en pigmentvlekjes. Er bestaat een gering oedeem rond beide enkels. Aan de proximale delen van de onderbenen is het aantal efflorescenties veel minder talrijk, terwijl op de rest van het lichaam, inzonderheid aan de armen, geen afwijkingen worden gezien.

Algemeen onderzoek en laboratoriumgegevens:

BSE 22 mm/1 uur (Westergrén). Elektroforetisch eiwitspectrum: totaaleiwit 8.2 gr %, albumine 48.0 %, glob. α_1 6.5 %, α_2 11.9 %, β 14.7 %, γ 18.9 %. AST 400 E/cc. Rosetest: negatief. C-reactive protein negatief.

Onderzoek op focaal infect:

Afd. Keel-, neus- en oorheelkunde: het neusslijmvlies is sterk hyperemisch, de neus bevat purulent secreet. Bij diafanoscopie lichten de sinussen niet optimaal op. De tonsillen zijn zeer sterk hypertrofisch.

Bacteriologisch onderzoek:

Kweek keelafstrijk: β -hemolytische streptococci, Lancefield groep A, groeidichtheid groot.

Histologisch onderzoek:

Excisie 5267 (uit lenticulaire lividerode maculo-papuleuze efflorescentie aan de mediale zijde van het linker onderbeen. De betreffende efflorescentie is waarschijnlijk reeds enkele dagen oud. Fixatie: alcohol 96 %).

De epidermis toont geen duidelijke afwijkingen. Verspreid in het corium en wel hoofdzakelijk in het stratum subpapillare en de bovenste lagen van het stratum reticulare bevinden zich in en om kleine bloedvaatjes, min of meer omschreven ontstekingsinfiltraten. De wand van deze aangetaste vaatjes is oedemateus gezwollen en toont plaatselijk fibrinoïde veranderingen, welke ook in de aangrenzende adventitia te zien

zijn. Het endothelium is veelal duidelijk gezwollen. Het ontstekingsinfiltraat, dat ten dele ook in de vaatwand aanwezig is en waartussen zich veel kerndebris bevindt, bestaat merendeels uit polynucleaire leukocyten, daarnaast worden ook lymfo- en histiocytair elementen gezien. Ook in het tussenliggende bindweefsel tot in de diepere lagen van het corium worden verspreid polynucleaire leukocyten gezien. Eosinofielen worden in de ontstekingsinfiltraten niet aangetroffen. Erythrodiapedese wordt met name in het stratum papillare en subpapillare niet gezien. Het aantal aangetaste vaatjes neemt naar de dieper gelegen coriumlagen toe snel af. In de subcutis worden geen duidelijke afwijkingen gezien, met name niet van de kant van de bloedvaten.

Verder verloop:

Patiëntje werd kort na het bezoek aan de dermatologische polikliniek opgenomen op de Afd. Keel-, neus- en oorheelkunde, waar adenotomie en tonsillectomie werden verricht. Reeds tijdens opname verdwenen de nog aanwezige huidverschijnselen volledig. Na ontslag is de huidaandoening niet meer gerecidiveerd (nacontroletijd 6 maanden).

Diagnose:

Hemorragisch type van arteriolitis (vasculitis) „allergica” cutis superficialis.

Geval 10. P.K. 5401.

Anamnese:

Man van 61 jaar. Vier weken voor opname trad bij patiënt een dubbelzijdige hidradenitis axillaris op, vergezeld gaande van verspreide folliculitiden aan de armen, welke later ten dele in furunkels overgingen. Kort daarop ontstonden eczemateuze haarden aan de borst, onderbuik en aan de onderste extremiteiten („microbieel” eczeem). Circa 5-6 dagen voor opname traden uitsluitend aan het linker onderbeen kleine hemorragische vlekjes op. Dit ging gepaard met oedemateuze zwellingen op de linker voetrug, rond beide enkels en aan de linker handrug. Patiënt klaagde over pijn in beide enkelgewrichten maar had overigens geen klachten. De laatste twee dagen zouden geen nieuwe vlekjes meer zijn opgetreden. Patiënt heeft in de afgelopen periode geen medicamenten gebruikt. In zijn voorgeschiedenis kwamen geen aandoeningen voor, die in verband met zijn huidafwijking van betekenis zouden kunnen zijn, met name geen atopie; ook niet in de familie. Patiënt leed in 1948 aan primaire lues, waarvoor hij adequaat werd behandeld.

Huidbeeld:

Aan de voor- en laterale zijde van het linker onderbeen verspreide lividerode, van lenticulair tot kwartjesgrote *maculo-papuleuze efflorescenties*, de meeste met vooral in het centrum van de laesies voorkomende *petechiën*, welke ten dele tot kleine *hemorragiën* zijn samengevloeid. Daarnaast wordt in beide oksels een hidradenitis (suppurativa) gezien. In de omgeving hiervan met name aan de laterale delen van de thorax, verder ook in de flanken, onderbuik, liezen, beide bovenbenen en aan het rechter onderbeen verspreide, tot rijksdaaldergrote, squamo-crusteuzen, ten dele nattende haarden. Aan beide onderarmen een aantal folliculitiden en kleine furunkels.

Algemeen onderzoek en laboratoriumgegevens (17-10'60):

Bij algemeen intern onderzoek komen geen duidelijke afwijkingen aan het licht. Röntgenfoto thorax: sterke elongatio aortae. Tensie iets verhoogd: 175/105. BSE 19 mm/1 uur (Westergren). Hb 14.8 gr %, Bloedbeeld: ery's 5.150.000, leuk. 15.600. Diff.: st. 8, segm. 76, ly 13, mo 3. Stollingsfactoren: trombocyten 314.000, stollings-tijd 9'30'', bloedingstijd 2', PTT 16/15, fibrinogeen 521 mgr % (14 dagen later 353 mgr %). Symptoom van Rumpel-Leede: negatief. Elektroforetisch eiwitspectrum: totaal eiwit 8.0 gr %, alb. 51.4 %, glob. α_1 4.9 %, α_2 12.3 %, β 14.7 %, γ 16.7 %. Macroglobuline: serologische reactie met een antimacroglobuline-serum in ver-

dunning 1 : 10 zwak positief (waarschijnlijk berustend op een lichte verhoging van het fysiologisch macroglobuline). Cryoglobuline: zwak positief (patiënt had overigens geen klinische symptomen van een cryoglobulinemie). AST 200 E/cc. C-reactive protein + + +. Leverfuncties: bilirubine direct negatief, indirect 1.8 E; cholesterol totaal 259 mgr %, cholest. esters 180 mgr %; thymoltr. test 1.8 E. Ca formolgel negatief; alc. fosfatase 3.7 E. Bloedureum: 285 mgr/L. Luesserologie: negatief. Urine: albumen negatief, reductie negatief; sediment: geen afwijkingen. Benzidinereactie in faeces: negatief.

Onderzoek op focaal infect:

De Afd. Keel-, neus en oorheelkunde en Mondheelkunde vonden op hun gebied geen duidelijke aanknopingspunten.

Bacteriologisch onderzoek:

Van pus uit een furunkel, zo ook van materiaal van één der zweetklierabscessen in de oksels: staphylococcus aureus (hemolyse positief, coagulase positief) met grote groeiendichtheid; tevens een klein aantal koloniën enterococcon. Keelafstrijk: geen pathogene microorganismen.

Histologisch onderzoek:

Excisie 5617 (biopsie uit lenticulaire, kleine bloedinkjes tonende, maculo-papuleuze, reeds enige dagen oude efflorescentie. Fixatie: formaline 10 %).

In wezen wordt hetzelfde histologische beeld gezien als bij patiënt 1 werd beschreven. Voornamelijk vaatjes op de grens van stratum subpapillare en stratum reticulare blijken te zijn aangetast, hoewel ook dieper in het stratum reticulare enige pathologisch veranderde bloedvaatjes worden aangetroffen. Het vasculaire en perivasculaire ontstekings-infiltraat is voornamelijk opgebouwd uit polynucleaire leukocyten, waaronder een klein aantal eosinofielen. Kernverval wordt voornamelijk gezien in het stratum subpapillare. In de wand en naaste omgeving van de betreffende vaatjes geringe fibrinoïde veranderingen. Plaatselijk in de omgeving der aangetaste vaatjes talrijke uitgetreden erythrocyten.

Verder beloop:

De huidverschijnselen aan het linker onderbeen verdwenen in enkele dagen zonder verdere therapie. Nieuwe efflorescenties traden tijdens opname niet meer op, ook niet na mobilisatie. Het „parasitaire” eczeem reageerde gunstig op lokale behandeling. Na ontslag zijn geen recidiefverschijnselen meer opgetreden.

Diagnose:

Hemorragisch type van arteriolitis (vasculitis) „allergica” cutis superficialis.

Geval 11. P.K. 87423.

Anamnese:

Jongen van 14 jaar. Ongeveer 4 dagen na een „verkoudheid” met keelklachten en lichte temperatuurverhoging ontstonden rode vlekjes aan beide onderbenen, gepaard gaande met een gevoel van stijfheid in handen en onderbenen. Geen duidelijke gewrichtsklachten of verschijnselen van inwendige aard (buikpijn etc.). Gebruik van medicamenten wordt uitdrukkelijk ontkend. Noch in de eigen anamnese noch in die van de familie komen allergische aandoeningen voor.

Huidbeeld:

Aan de buigzijde, minder uitgesproken ook aan de strekzijde van beide onderbenen en in geringer aantal ook aan de distale delen van beide voetruggen worden talrijke verspreid voorkomende, van lenticulair tot dubbeltjegrote, geelbruine tot bruinrode, dikwijls enigszins oedemateuze maculo-papuleuze elementen gezien. In het merendeel van de efflorescenties valt een groter of kleiner aantal *petechiën* te onderkennen. Aan beide kuiten enkele tot guldengrote haardjes, waarschijnlijk door

conflueren van boven beschreven elementen ontstaan. Tussen deze efflorescenties bevinden zich vele tot speldeknoopgrote purpura-elementen. Gewrichtszwellingen met name van knieën of ellebogen ontbreken.

Algemeen intern onderzoek en laboratoriumgegevens (1-12'60):

Bij algemeen fysisch onderzoek worden geen duidelijke afwijkingen gevonden. Röntgenfoto thorax: geen afwijkingen. Pirquet-reactie: zowel met humane als met bovine tuberculine negatief. BSE 17 mm/1 uur (Westergren). Bloedbeeld: Hb 14.2 gr %, ery's 5.130.000, leuk. 11.400, diff.: baso 1, eos 3, st 3, segm. 57, ly 27, mo 9. Stollingsfactoren: trombocyten 556.000, stollingstijd 6', bloedingstijd 1'10'', fibrinogeen 430 mgr. %. Symptoom van Rumpel-Leede negatief. Elektroforetisch eiwitspectrum: totaal eiwit 9.0 gr %, alb. 43.3 %, glob. α_1 4.5 %, α_2 13.3 %, β 15.3 %, γ 23.6 %. Macroglobuline (serologische bepaling door middel van een antimacroglobuline-serum): negatief. Cryoglobuline: negatief. AST 800 E/cc. C-reactive protein negatief. Onderzoek op L.E.-cellen negatief. Leverfunctieproeven: bilirubine direct neg., indirect 2,4 E; cholesterol tot. 219 mgr %, cholesterol esters 131 mgr % (60 %). Thymoltr. test 2 E, alc. fosf. 18.7 E. Ca formolgel: 2 buizen pos. (N.B. 2 dagen later negatief). Urine: alb. —, sed. g.a. Benzidine-reactie faeces: negatief.

Allergieonderzoek:

Cutane en intracutane tests met inhalatie- en voedingsallergenen: negatief (zowel na 20 minuten als na 24 uur). Intracutane tests met bacteriële groepsallergenen (merk Bencard) (waarin: β -hemolytische streptococci, Str. viridans, Staph. albus, Staph. aureus, H. influenzae en E. coli benevens een controlevloeistof): directe reactie werd alleen gezien met de controlevloeistof. Na 24 uur toonden alle injectieplaatsen een lenticulaire erythemateuze papel; op de plaats van E. coli was deze papel omgeven door een erythemateuze hof; na 48 uur was op de plaats van de β -hemolytische streptococci, de H. influenzae en Staph. aureus, maar ook op de controlevloeistof nog een geringe reactie zichtbaar.

N.B. Geen enkele reactie toonde een hemorragische component.

Poging tot *passieve overdracht* (volgens Miescher) van een eventueel bestaande bacteriële allergie door middel van gewassen leukocyten van de patiënt, waarbij als antigeen een bouillonfiltraat gebruikt werd van een uit de keel van patiënt gekweekte β -hemolytische streptococcus.

Resultaten: Zowel met de leukocyten van de patiënt als ook met die van een controlepersoon werd 24 uur na lokale injectie van het antigeen een heftige reactie gezien in de vorm van een \pm kwartjesgroot infiltraat met brede erythemateuze randzone. Ook bij histologisch onderzoek werd tussen beide reacties geen duidelijk onderscheid gevonden. In beide excisies werd in subcutis en aangrenzende delen van de cutis (uiteraard) een massaal ontstekingsinfiltraat gezien, voor een groot deel bestaande uit ten dele gedesintegreerde polynucleaire leukocyten. Duidelijke vaatveranderingen werden in dit gebied niet opgemerkt. Verschillende vaatjes in de hogere lagen van het corium waren omgeven door enig rondcellig infiltraat, waartussen zich enkele eosinofiele leukocyten bevonden. Deze vaatjes toonden behoudens enige endotheelzwellen geen duidelijke veranderingen.

Onderzoek op focaal infect:

Afd. Keel-, neus- en oorheelkunde: forse tonsillen met betrekkelijk rustig aspect. Eveneens nog enig adenoïd aanwezig. Afd. Mondheelkunde: een tweetal carieuze elementen (n.l. M₁id en M₁is) werden geëxtraheerd.

Bacteriologisch onderzoek:

Keelafstrijk: β -hemolytische streptococci, Lancefield groep A; groeidichtheid groot.

Histologisch onderzoek:

Excisie 5666 (uit maculo-papuleus element met centrale hemorragie gelegen aan

de strekzijde van het linker onderbeen, bij de enkelstreek. Ouderdom ± 48 uur. Fixatie: Formol 10 %).

Onder een niet veranderde epidermis worden in het stratum papillare cutis plaatselijk groepjes uitgetreden erythrocyten gezien. In het stratum subpapillare en bovenste delen van het stratum reticulare bevindt zich ontstekingsinfiltraat gelegen in en om de aldaar verlopende kleine bloedvaatjes. Dit ontstekingsinfiltraat bestaat voor een belangrijk deel uit polynucleaire leukocyten, welke een aanzienlijke kern-desintegratie tonen; daarnaast worden ook lymfocyten en histiocytair elementen gezien. Hier en daar bevindt zich een eosinofiele leukocyt benevens uitgetreden erythrocyten. De wand van de aangetaste vaatjes is enigszins oedemateus verbreed, het endotheel gezwollen; duidelijke fibrinoïde veranderingen zijn niet aanwezig. In het, de pathologisch veranderde vaatjes omgevende, bindweefsel komen verspreide ontstekingscellen voor, merendeels polynucleaire leukocyten, welke eveneens enig kernverval tonen. Soortgelijke veranderingen worden op enkele plaatsen in de dieper gelegen cutislagen gezien, met name om zweetklierstructuren.

Beloop en behandeling:

De huidverschijnselen verdwenen in enkele dagen zonder dat een bepaalde behandeling was ingesteld. De AST bleek na opname nog enigszins te stijgen (1000 E/cc). De Keel-, neus- en oorarts oordeelde een tonsillectomie gewenst, welke ingreep 12-12'60 onder penicillinebescherming plaats vond. Nieuwe huidverschijnselen bleven in deze periode uit. Ook het verdere beloop was ongestoord. Patiënt werd op 16/12 in goede toestand ontslagen. De BSE bleek nog steeds wat verhoogd (15 mm/1 uur Westergren). Bij nacontrole hebben zich geen nieuwe verschijnselen van de kant van de huid meer voorgedaan.

Diagnose:

Hemorragisch type van arteriolitis (vasculitis) „allergica” cutis superficialis.

Geval 12. P.K. 85299 (pat. van Dr. H. M. M. Wentholt, huidaarts te Rotterdam).

Anamnese:

Man van 21 jaar. Op 18-jarige leeftijd ontstonden voor de eerste maal hemorragische vlekjes aan de onderbenen. Na een sulfakuur verdwenen deze verschijnselen, maar 9 maanden later recideerde de huidaandoening. Sindsdien ontstaan, met kortdurende symptoomvrije intervallen, opnieuw voortdurend nieuwe huidletsels, welke voornamelijk gelokaliseerd zijn aan de voeten en het onderste $\frac{1}{3}$ deel van de onderbenen, soms ook aan de vingers. Aanvankelijk werd wederom dit sulfapreparaat gegeven, maar nu zonder enig resultaat. De huidverschijnselen gaan af en toe gepaard met gewrichtspijnen, vooral van enkels, knieën en polsen, soms ook van de vingergewrichten. Tevens bestaan de laatste jaren vage buikklachten, met name in de maagstreek, welke echter geen samenhang met de activiteit van het huidproces tonen; een uitgebreid gastro-enterologisch onderzoek leverde geen afwijkingen op. Patiënt gebruikt sinds geruime tijd geen medicamenten meer. Als kind had hij vaak bronchitis. Een nicht van patiënt is lijdende aan astma bronchiale.

Huidbeeld:

Aan de dorsale zijde van vele tenen, aan de voetruggen zowel als aan de voetzolen, zo ook beiderzijds aan de enkelstreek worden verspreide van lenticulaire tot dubbeltje-grote met bloedinkjes gepaard gaande rode vlekjes aangetroffen. Een enkele efflorescentie is enigszins oedemateus verheven en omgeven door een erythemateuze halo. Bovendien tonen verschillende elementen vesikelvorming, erosieve veranderingen of zijn oppervlakkig geulcereerd. Tussen deze efflorescenties worden als restverschijnselen kleine pigmentaties en oppervlakkige littekentjes gezien. Hier en daar worden ook aan het onderste $\frac{1}{3}$ deel van de onderbenen erythemateuze vlekjes met puntvormige bloedingen aangetroffen.

Algemeen intern onderzoek en laboratoriumgegevens:

Het algemeen onderzoek levert geen duidelijke afwijkingen op. Röntgenfoto thorax: geen afwijkingen. Pirquet-reactie met humane en bovine tuberculine negatief. Tensie 130/90. BSE 8 mm/1 uur (Westergren). Bloedbeeld: Hb 14.9 gr %, ery's 5.520.000; leuk. 8800. Diff.: baso 1, st 4, segm. 58, ly 35, mono 2. Stollingsfactoren: trombocyten 356.000, stollingstijd 8', bloedingstijd 1'30'', PTT 16/16. Fibrinogeen 454 mgr %. Elektroforetisch eiwitspectrum: totaal eiwit 8.5 gr %, alb. 48.5 %, glob. α_1 4.9 %, α_2 7.2 %, β 16.0 %, γ 23.4 %. AST 400 E/cc. Rosetest positief 1 : 256. Latex fixatietest positief 1 : 1280. C-reactive protein negatief. Macroglobuline (onderzoek met de ultracentrifuge): negatief. Cryoglobuline: negatief. L.E. cellen: negatief. Leverfunctieproeven: bilirub. direct neg., indirect 1,5 E; Cholest. totaal 245 mgr %, esters 155 mgr % (63 %). Thymoltr. test 10.2 E, alc. fosf. 10.7 E. Bloedureum 210 mgr/L. Urine: eiwit negatief, reductie negatief; sediment geen afwijkingen. Benzidine-reactie in de faeces negatief.

Onderzoek op focaal infect:

Afd. Keel-, neus- en oorheelkunde: het neusslijmvlies heeft een allergisch aspect; de tonsillen zijn sterk hypertrofisch. Tonsillectomie werd wenselijk geacht. Afd. Mondheelkunde: Bevindingen: P₂ss met non-vitale pulpa, welke als focus zou kunnen dienen. Overigens bevindt het gebit zich in uitstekende conditie.

Bacteriologisch onderzoek:

Keelafstrijk: β -hemolytische streptococci, Lancefield groep A met grote groei-dichtheid.

Allergieonderzoek:

Poging tot *passieve overdracht* van een mogelijk aanwezige infectieuze allergie door middel van gewassen leukocyten van de patiënt, waarbij als antigeen een handels-filtraat van β -hemolytische streptococci (merk Lifa, Diephuis) werd gebruikt. Resultaten: zowel op de plaats, waar leukocyten van de patiënt, als daar waar leukocyten van een controlepersoon waren ingespoten, gaf 24 uur later intracutaan ingespoten bacteriefiltraat in verloop van de volgende 24 uur vrij sterke huidreacties. Deze liepen in intensiteit weinig uiteen en waren niet hemorragisch. Ook bij histologisch onderzoek werden geen duidelijke verschillen gezien. (Op grens cutis-subcutis, maar ook in hogere lagen van het corium, massaal ontstekingsinfiltraat, voornamelijk uit polynucleaire leukocyten bestaande. Plaatselijk vele eosinofielen. Geen duidelijke vaatveranderingen).

Histologisch onderzoek:

Excisie 5169 (uit lenticulairgrote, maculo-hemorragische efflorescentie aan de laterale zijde van het rechter onderbeen. Ouderdom van de efflorescentie \pm 24 uur. Formolfixatie).

In wezen worden dezelfde veranderingen gevonden als beschreven bij patiënt nr. 1. Ook hier spelen de pathologische processen zich voornamelijk om de kleine bloedvaten in het stratum subpapillare en de bovenste lagen van het stratum reticulare af. Opvallend is het massale kernverval in deze gebieden. Hier en daar worden in de wand van arteriolen en capillairen, zo ook in het aangrenzende adventitiële bindweefsel, overigens weinig uitgesproken, fibrinoïde veranderingen gezien. Enkele capillairen lijken afgesloten door fibrine thrombi. Het voornamelijk perivascularair gelegen ontstekingsinfiltraat omvat naast veel leukocyten ook rondcellen en histiocytair elementen. Epidermis: plaatselijk subepidermale vesikelvorming; een enkel wat groter blaasje is gevuld met polynucleaire leukocyten, waarvan het merendeel eosinofielen zijn. In de epidermis zelf bevindt zich hier en daar enig intercellulair oedeem. Verloop:

Patiënt was slechts een week ter observatie opgenomen, in welke periode vrijwel iedere dag nieuwe huidverschijnselen optraden. Bij ontslag (12-1'60) vertrok patiënt naar elders; een bepaalde therapie werd niet ingesteld. Wel werd het advies van de

KNO-arts aan de dermatoloog meegedeeld. Geruime tijd later vernamen wij, dat ook na tonsillectomie de huidverschijnselen zijn blijven voortbestaan.

Diagnose:

Hemorragisch type van arteriolitis (vasculitis) „allergica” cutis superficialis.

Geval 13. P.K. 88545.

Anamnese:

Man van 39 jaar. Ongeveer 10 dagen na een lichte keelaandoening, waarvoor geen medicamenteuze behandeling werd ingesteld, ontstonden huidverschijnselen aan de onderbenen, kort daarop ook aan de armen. Geen gewrichtsverschijnselen of buikklachten. Noch in de anamnese van patiënt noch in die van zijn familie komen allergische aandoeningen voor. Patiënt bezocht op 25-5'61 voor het eerst de dermatologische polikliniek; de voorafgaande 3 dagen hadden zich geen nieuwe efflorescenties meer ontwikkeld.

Huidbeeld:

Aan de strekzijde van beide onderbenen bevinden zich verschillende *lividerode tot geelbruine, van munt- tot kinderhandpalmgrote vlekken*, temidden waarvan talrijke *speldknopgrote purpura-elementen* voorkomen. Beide enkels zijn oedemateus gezwollen. Aan de linker handrug, onderarm en elleboogstreek wordt een aantal ten dele gegroepeerde van lenticulair tot erwtgrote vrij vast aanvoelende oedemateuze papuleuze elementen aangetroffen, die overigens geen bloedinkjes tonen.

Laboratoriumgegevens (bepaald in de periode van 25/5-31/5'61):

BSE 14 mm/1 uur (Westergren). Elektroforetische eiwitspectra: (25/5) totaal eiwit 8.4 gr %, alb. 58.1 %, glob. α_1 3 %, α_2 7.4 %, β 11.3 %, γ 20.2 %; (31/5) (op hoogtepunt van recidief): totaal eiwit 9.1 gr %, alb. 58.3 %, glob. α_1 3.2 %, α_2 9.1 %, β 10.5 %, γ 18.9 %. Macroglobuline (serologische bepaling met een anti-macroglobuline-serum): zwak positief in verdunning 1 : 10 (waarschijnlijk berustend op een geringe verhoging van het fysiologisch macroglobuline). AST 400 E/cc. C-reactive proteïne negatief. Leverfunctieproeven: bilirub. direct neg., indirect 0.7 E; cholest. totaal 307 mgr %, cholest. esters 202 mgr % (66 %). Thymoltr. test 12.6 E. Alc. fosf. 10.0 E. Urine: alb. —, red. —, sed. geen afwijkingen. (N.B. de AST werd ook later nog enige keren bepaald, maar toonde geen tendens tot stijging).

Onderzoek op focaal infect:

De Afd. Keel-, neus- en oorheelkunde vond geen duidelijke afwijkingen met name waren de tonsillen niet vergroot en rustig van aspect. De Afd. Mondheelkunde vond op de röntgenstatus van het gebit een aantal achtergebleven radices, welke later werden verwijderd.

Bacteriologisch onderzoek:

Keelafstrijk: pneumococcen met grote groei-dichtheid.

Histologisch onderzoek:

Excisie 5875 (uit lenticulair geelbruin maculo-papuleus element met smalle erythematuze randzone en centraal enkele petechiën, aan de mediale zijde van het rechter onderbeen. Efflorescentie niet ouder dan 24 uur. Fixatie: formol 10 %).

Plaatselijk in het stratum subpapillare en reticulare veranderingen aan kleine vaatjes, zoals vermeld bij de beschrijving van het histologisch onderzoek van pat. nr 1. Opvallend is het betrekkelijk grote aantal eosinofielen in het perivasculaire ontstekings-infiltraat. Hier en daar in de wand van de aangetaste vaatjes geringe fibrinoïde veranderingen. Ook bevinden zich in de omgeving van deze vaatjes vrij veel uitgetreden erythrocyten.

Verder verloop en behandeling:

Op 31/5 werd begonnen met resochine 2 dd 1 tabl. à 250 mgr. Een maand later

trad nogmaals een recidief op van een vluchtig karakter. Kort daarop werden door de Afd. Mondheelkunde enige achtergebleven radices geëxtraheerd. Huidverschijnselen werden echter in deze periode niet meer gezien. Half september werd alle therapie gestaakt. Ook nadien is geen recidief meer opgetreden.

Diagnose:

Hemorragisch type van arteriolitis (vasculitis) „allergica” cutis superficialis.

Geval 14. P.K. 85223.

Anamnese:

Indonesische vrouw van 34 jaar. Sinds 5 dagen huidverschijnselen voornamelijk aan enkelstreek en onderbenen. De laatste dagen vlekjes aan armen en in het gelaat. Naast de huidafwijkingen bestaan pijnlijke sensaties in de onderste extremiteiten. Overigens heeft patiënte geen klachten met name niet van de kant van de gewrichten of van het maagdarmkanaal. Drie weken tevoren maakte patiënte een „griep” door, waarbij voornamelijk keelklachten op de voorgrond stonden. De huisarts gaf hiervoor een sulfa-preparaat. Patiënte heeft de laatste jaren verschillende malen angina gehad. Voor hoofdpijnklachten gebruikt ze af en toe tabletten, welke acetosal, fenacetine en coffeïne bevatten. Noch in de eigen anamnese noch in die van de familie komen allergische aandoeningen als astma, constitutioneel eczeem etc. voor.

Huidbeeld:

Aan buig- en strekzijde van beide onderbenen, aan enkelstreek en knieën worden een aantal verspreid voorkomende tot *muntgrote, rode tot lividerode, ronde tot ovale iets verheven, scherp omschreven geïnfilteerde laesies* gezien. Het centrum hiervan is in de meeste gevallen *hemorragisch*, of wordt door een *hemorragische korst* ingenomen. Sommige efflorescenties tonen oppervlakkige ulceratie. Aan de rechter voetrug enkele bulleuze laesies met hemorragische inhoud. Aan de ulnaire zijde van de onderarmen en handruggen een aantal gegroepeerde, helderrode maculo-papuleuze elementen, waarvan het centrum wat lichter van kleur is. Aan de linker wang bevinden zich enkele lenticulaire papuleuze efflorescenties met een wat ingezonken crusteus centrum.

Laboratoriumgegevens (17-1'59):

BSE 44 mm/1 uur (Westergren); fibrinogeen 622 mgr %. Elektroforetisch eiwit-spectrum: totaal eiwit 6.7 gr %, alb. 47.9 %, glob. α_1 4.9 %, α_2 6.3 %, β 13.6 %, γ 27.3 %. Cryoglobuline: negatief. Reumaserologie: AST 600 E/cc, Rosetest: negatief; C-reactive protein. ++++. Urine: alb. negatief, red. negatief, sed. geen duidelijke afwijkingen.

Onderzoek op focaal infect:

De Afd. Keel-, neus- en oorheelkunde vond forse tonsillen, welke overigens een rustige indruk maakten.

Bacteriologisch onderzoek:

Keelafstrijk: β -hemolytische streptococci, Lancefield groep A (groeidichtheid matig).

Allergieonderzoek:

Poging tot *passieve overdracht* van een mogelijk aanwezige infectieuze allergie door middel van gewassen leukocyten van de patiënt, waarbij als antigeen gebruik werd gemaakt van een mengvaccin van verschillende bacteriën uit de nasofarynx (afkomstig van het Bacteriologisch-Serologisch Streeklaboratorium te Groningen). Resultaten: Hoewel de huidreactie op de intracutane injectie van vaccin op de plaats, waar 24 uur te voren subcutaan leukocyten van de patiënt waren ingespoten, iets duidelijker was dan die op de plaats van de controle, was het verschil toch niet evident. Ook bij histologisch onderzoek werden geen duidelijke verschillen gevonden met name werden in beide gevallen noch in de cutis noch in de subcutis duidelijke vaatveranderingen gezien.

Histologisch onderzoek:

Excisie 5150 (uit nodulair-hemorragisch, waarschijnlijk reeds enkele dagen oud element aan de linker kuit. Fixatie: formol 10 %).

In de bovenste lagen van het stratum reticulare worden dichte ontstekingsinfiltraten gezien, die zich voornamelijk rond kleine vaten als arteriolen, venulae en capillairen bevinden. De wand van deze vaatjes is sterk verbreed door oedeem en afzetting van fibrinoïd materiaal. Dit laatste kan tot in het aangrenzende bindweefsel worden vervolgd. De endotheelcellen van de pathologisch veranderde vaatjes zijn veelal sterk gezwollen; soms is het lumen moeilijk meer te onderkennen. In het lumen van enkele in het stratum subpapillare gelegen capillairen worden „hyaline” thrombi aangetroffen. Het perivasculaire ontstekingsinfiltraat, dat zich ook in de vaatwand bevindt, bestaat in de eerste plaats uit polynucleaire leukocyten, waaronder een aantal eosinofielen. Ook ziet men wel rondcellen en histiocytair elementen. De zeer sterke leukocytoclasie in deze infiltraten is een opvallend verschijnsel. Ook in het collageen bindweefsel tussen de aangetaste vaatjes bevinden zich vele infiltraatcellen en wel voornamelijk polynucleaire leukocyten, welke eveneens duidelijk kernverval tonen. In de diepere cutislagen worden meer plaatselijk perivasculaire ontstekingshaarden gezien, vooral in de omgeving van zweetklieren. De opbouw van de ontstekingsinfiltraten, zo ook de hierbij aangetroffen vaatwandveranderingen, zijn identiek aan die, welke in de meer oppervlakkig gelegen lagen van het corium werden gevonden, hoewel de fibrinoïde veranderingen hier wat minder uitgesproken zijn. In het stratum papillare en subpapillare worden vele uitgetreden erythrocyten gezien. Plaatselijk kan van echte bloedingen worden gesproken. De epidermis toont geen duidelijke afwijkingen.

Verder verloop:

14 dagen later bezocht patiënte op ons verzoek nogmaals de polikliniek. De aandoening was in de voorafgaande dagen geleidelijk teruggegaan; nieuwe efflorescenties waren niet meer opgetreden. Sommige van de bestaande laesies toonden een oppervlakkige ulceratie. De AST was gestegen tot 800 E/cc. Patiënte is nadien niet weer voor controle verschenen.

Diagnose:

Nodulair-hemorragisch type van arteriolitis (vasculitis) „allergica” cutis superficialis.

Geval 15. (Pat. van T. A. J. van Doormaal, huidarts te Breda).

Anamnese:

Vrouw van 34 jaar. Sinds 2 maanden remitterende huidverschijnselen, voornamelijk aan de onderbenen en voeten. Geen gewrichts- en buikklachten of andere afwijkingen. Twee weken voor het ontstaan van de eerste huidlaesies angina. Hiervoor behandeld met een sulfapreparaat. Ook in voorgaande jaren had patiënte geregeld keelklachten. Noch in de eigen anamnese noch in die van de familie komt atopie voor.

Huidbeeld (11-1'60):

Aan voor- en laterale zijde van beide onderbenen, zo ook aan de voetruggen verspreid voorkomende, lenticulaire tot muntgrote veelal lividerode ronde tot ovale, enigszins verheven, oppervlakkig geïnfiltreerde noduli, welke door een helderrode randzone omgeven zijn en vaak een hemorragisch centrum tonen. Soortgelijke laesies bevinden zich ook aan de voetzolen. Tussen deze verse elementen respigmentaties en hier en daar oppervlakkige littekentjes.

Algemeen onderzoek en laboratoriumgegevens:

Bij intern onderzoek werden geen duidelijke afwijkingen gevonden. De laboratoriumgegevens zijn afkomstig uit een periode, waarin het huidproces in een betrekkelijk rustige fase verkeerde. Elektroforetisch eiwitspectrum: totaal eiwit 7.1 gr %, alb.

54.1 %, glob. α_1 4.5 %, α_2 10.1 %, β 9.9 %, γ 21.4 %. Macroglobuline (serologische reactie door middel van een antimacroglobulineserum): negatief. AST 600 E/cc. C-reactive protein negatief.

Histologisch onderzoek:

Excisie (verricht door collega van Doormaal) uit een nodulair element aan het rechter onderbeen (jonge efflorescentie). Fixatie: formol 10 %.

In het midden van de coupe wordt over de gehele breedte van de cutis, tot in de bovenste lagen van de subcutis, een min of meer omschreven gebied van ontsteking gezien, dat uit perivasculaire ontstekingshaarden is opgebouwd. Talrijke kleine, hierin gelegen bloedvaatjes tonen ernstige veranderingen. Hierbij is de vaatwand sterk verbreed, vooral door afzetting van een aanzienlijke hoeveelheid fibrinoïd materiaal, dat zich ook tot in het aangrenzende perivasculaire bindweefsel bevindt. De endotheelcellen van de aangetaste vaatjes zijn veelal sterk gezwollen; soms is nauwelijks nog een lumen te onderkennen. Het perivasculaire ontstekingsinfiltraat, dat ook in de vaatwand wordt aangetroffen, blijkt voornamelijk opgebouwd uit polynucleaire leukocyten, waaronder een aantal eosinofielen. Daarnaast worden ook lymfocyten en histiocyten aangetroffen. Massaal kernverval is een opvallend verschijnsel. Ter weerszijden van deze meer centraal gelegen ontstekingshaard bevinden zich verspreid in het stratum reticulare kleinere perivasculaire foci van ontstekingscellen van een soortgelijke structuur als boven beschreven. Ook in de wand van de hierin gelegen vaatjes wordt veel fibrinoïde substantie gezien. In het collagene bindweefsel tussen deze kleinere haardjes bevinden zich, verspreid voorkomend, talrijke ontstekingscellen, welke eveneens kernverval tonen. In het stratum papillare en subpapillare worden hier en daar enkele uitgetreden erythrocyten gezien. De epidermis toont geen duidelijke veranderingen.

Verder beloop:

De exacerbaties van het huidproces namen gaandeweg in intensiteit af, terwijl de remissies langduriger werden. Ongeveer 4 maand na het optreden van de eerste huidverschijnselen was de aandoening geheel genezen. Een therapie werd niet ingesteld.

Diagnose:

Nodulair-hemorragisch type van arteriolitis (vasculitis) „allergica” cutis superficialis.

Geval 16.

(Deze pat. werd in consult gezien; de meeste gegevens zijn afkomstig van de haar behandelende internist Dr. L. Meyler te Groningen).

Anamnese:

Vrouw van 76 jaar. In aansluiting aan „griep” gepaard met nasofaryngitis ontstonden huidverschijnselen aan de extremiteiten, in geringe mate ook in het gelaat (oren). Een en ander ging gepaard met vage pijnen in voeten en onderbenen; duidelijke gewrichtssymptomen ontbraken echter. Er bestond een macroscopische hematurie. De temperatuur was iets verhoogd. In verband met pijnklachten tengevolge van een arthrosis deformans van beide heupgewrichten gebruikte patiënte regelmatig aspirine en vit. B. In de vier weken voorafgaande aan het optreden van de huidrupties werd tevens een drietal intra-articulare injecties gegeven met aethocaïne (= novocaïne). Huidbeeld (17-12'59):

Aan de strekzijde van beide bovenarmen en ter hoogte van de elleboogstreek bevinden zich een aantal \pm kwartjesgrote, ronde tot ovale, *scherp omschreven, licht verheven infiltraatjes* met een betrekkelijk smalle, erythemateuze randzone. Het centrum van deze efflorescenties is veelal *hemorragisch* of wordt door een *hemorragische korst* ingenomen. Daarnaast aan enkelstreek en knieën enige verspreid voorkomende *erythemateuze*

vlekken, ten dele met een *hemorragische* component. Ook aan de oren enkele kleine erythemateuze vlekjes.

Algemeen onderzoek en laboratoriumgegevens (17-12'59):

Bij algemeen intern onderzoek werden geen duidelijke afwijkingen gevonden; de röntgenfoto van de thorax toonde wat veel tekening. BSE 59 mm/1 uur (Westergren). Elektroforetisch eiwitspectrum: totaal eiwit 7.5 gr %, alb. 42.5 %, glob. α_1 4.9 %, α_2 14.9 %, β 16.9 %, γ 21.1 %. Urine: E ++, red. -, sed. ± 80 erythrocyten p.g.v.! (Af en toe werden ook korrelcilinders gezien).

Onderzoek op focaal infect:

Zowel Keel-, neus- oorarts als mondarts vonden op hun gebied geen duidelijke afwijkingen.

Allergieonderzoek:

Op een intracutane injectie met novocaïne ontstond na 24 uur een hemorragische papel. Een soortgelijke reactie werd echter ook gezien na intracutane injectie van astracaïne!

N.B. Novocaïne en astracaïne bezitten geen immunochemische groepsverwantschap.

Histologisch onderzoek:

Excisie 85 (uit efflorescentie aan de rechter bovenarm; ouderdom 24-28 uur; fixatie: formaline 10 %).

Vooraf in en om aangetaste vaatjes in het stratum subpapillare en de bovenste delen van het stratum reticulare worden duidelijke fibrinoïde veranderingen gezien. Deze ontbreken doorgaans in dieper gelegen pathologisch veranderde vaatjes. In het vasculaire en perivasculaire ontstekingsinfiltraat, dat voornamelijk uit polynucleaire leukocyten bestaat, is kernverval een op de voorgrond tredend verschijnsel. Eosinofiele leukocyten ontbreken. In enkele capillairen in het stratum subpapillare worden hyaline thrombi aangetroffen.

Verloop:

Onder prednisonbehandeling, aanvankelijk in een dosering van 40 mgr/daags, gingen de huidverschijnselen, zo ook de renale symptomen vrij snel terug. Na 6 weken was de aandoening geheel genezen. Ook na staken van de prednisontherapie trad geen recidief op.

Diagnose:

Nodulair-hemorragisch type van arteriolitis (vasculitis) „allergica” cutis superficialis.

Geval 17. P.K. 85455.

Anamnese:

Vrouw van 51 jaar. Een anamnese was van deze weinig intelligente vrouw, die in een psychiatrische inrichting werd verpleegd, niet te verkrijgen. Volgens inlichtingen van de behandelende geneesheer waren twee dagen tevoren huidafwijkingen opgetreden. Deze gingen gepaard met vage pijnen in buik en extremiteiten. Gewrichtsklachten werden niet aangegeven. Over de voorgeschiedenis en de familieanamnese waren geen betrouwbare gegevens voorhanden.

Huidbeeld (26-1'60):

De meeste efflorescenties werden aan nates en bovenbenen gezien; daarnaast verspreide elementen aan onderarmen en onderbenen. Aan de buigzijde van de bovenbenen worden verschillende, ovale tot ronde, tot ongeveer guldengrote, vrij vast aanvoelende oedemateus geïnfiltreerde laesies met een erythemateuze, urticarieel verheven randzone en een licht ingezonken, livide-rood centrum gezien. Dit centrum is bij de meeste van deze efflorescenties duidelijk hemorragisch en toont hier en daar een begin van blaarvorming. Hiertussen linze- tot dubbelteegrote geelbruine of lichtrode, maculo-papuleuze elementen en rode vlekken, waarin centraal of ook wel aan de periferie niet zelden petechiën worden

aangetroffen. Naast genoemde elementen worden voornamelijk in de omgeving van de knieën, maar ook aan de nates eigenaardige geelbruine, of ook wel helderrode, tamelijk vast aanvoelende, *urticaria-achtige, nodulaire elementen* opgemerkt. Verder aan de strekzijde van beide ellebogen een aantal verspreid staande geelbruine, stevig aanvoelende *urticaria-achtige papels*. Ook komen verspreid aan de strekzijde van de bovenbenen, enkelstreek en voetruggen tot dubbeltjesgrote *maculeuze, soms wat oedemateuze efflorescenties* voor, die vaak *petechiën* tonen. Hiertussen bevinden zich bloedinkjes en kleine pigmentvlekjes. Op plaatsen van druk (vooral aan linker bovenbeen) talrijke miliare tot lenticulaire *hemorragisch-erythemateuze, vaak wat oedemateuze maculae*, waarbij een neiging tot confluëren aan de dag treedt. Aan de buigzijde van het linker onderbeen, boven de achillespees tenslotte een weinig scherp omschreven, \pm kinderhandpalmgrote haard, temidden waarvan talrijke *petechiën* en enkele grote bullae met licht hemorragische inhoud.

Algemeen onderzoek en laboratoriumgegevens (27-1'60):

Bij algemeen fysisch onderzoek worden aan hart en longen geen duidelijke afwijkingen gevonden. Er bestaat drukpijnlijkheid over het gehele abdomen; hepar en liën, zo ook abnormale weerstanden, zijn echter niet palpabel. Röntgenfoto van thorax en maag: geen duidelijke afwijkingen. Pirquetreactie: humane en bovine tuberculine negatief. Tensie 115/80. BSE 65 mm/1 uur (Westergren). Bloedbeeld: Hb 13.3 gr %; ery's 3.880.000; leuk. 7800. Diff.: eos 4, st 2, segm. 52, ly 37, mo 5. Stollingsfactoren: trombocyten 202.700, stollingstijd 9', bloedingstijd 3'30'', PTT 15/15. Fibrinogeen 454 mgr % (afgenomen 1-2'60). Elektroforetisch eiwitspectrum: totaal eiwit 8.3 gr %; alb. 36.7 %, glob. α_1 7.4 %, α_2 15.4 %, β 13.5 %, γ 27.1 %. Macroglobuline: geen pathologisch macroglobuline (ultracentrifuge). Cryoglobuline: negatief. AST 800 E/cc. C-reactive protein +++. L.E. cellen negatief. Leverfuncties: bilirubine direct neg., indirect 2.3 E; cholesterol totaal 185.7 mgr %, chol. esters 132.2 mgr % (66 %). Thymoltr. test. 5.4 E, Ca formogel mislukt (N.B. 14 dagen later 3 buizen positief). Alc. fosfatase 7.4 E. Bloedureumgehalte 315 mgr/L. Urine: alb. —, red. —, sed. geen duidelijke afwijkingen. Benzinereactie in de faeces: negatief.

Onderzoek op focaal infect:

Afd. Keel-, neus- en oorheelkunde: forse tonsillen met overigens rustig aspect. Verder geen duidelijke afwijkingen. Röntgenonderzoek neusbijholten (Lilienfeld): geen afwijkingen. Afd. Mondheelkunde: zeer slecht gebit. Necrotische radices van P_{2sd} en P_{2ss} ; ontstekingsverschijnselen van alle vier verstandskiezen.

Bacteriologisch onderzoek:

Keelafstrijk: Streptococcus viridans; neusafstrijk: Staphylococcus aureus (hemolyse en coagulase +) met grote groei-dichtheid. Microscopisch onderzoek materiaal verkregen bij extracties op Afd. Mondheelkunde; premolaar: vele Gram + coccen in diploform, vele pseudodifterie-achtige Gram + staafjes, vele lactobacil-achtige Gram + staafjes. Kweek: geen pathogene microorganismen. Microscopisch onderzoek tandgranuloom: enkele fijne Gram-negatieve staafjes; cultureel onderzoek: geen pathogene microorganismen. Afstrijk van tandvlees en tandsteen: bij kweek alleen mondflora, geen pathogene microorganismen.

Allergieonderzoek:

I. Intracutane tests met bacteriële groepsallergenen F_1 , F_2 , F_4 , F_6 (merk Bencard). Directe reactie (na 20 min.) werd alleen op de controlevloeistof gezien (oedeem + roodheid). Late reactie (na 24 uur): verschillende positieve reacties:

F_1 (waarin β -hemolytische streptococci en pneumococci): lenticulaire papel, de overliggende huid niet duidelijk veranderd.

F_2 (waarin H. influenzae en Staph. aureus): lenticulaire papel met hemorragische component.

F_4 (Str. viridans): geen reactie.

F₈ (waarin *E. coli* en *Staph. albus*): sterkste reactie: \pm dubbeltjesgrote, oedemateuze, maculo-papuleuze laesie met brede erythemateuze randzone.

N.B. De controlevloeistof toonde geen late reactie.

II. *Passieve overdracht* van een eventueel aanwezige infectieuze allergie bij normale persoon (vrijwilliger) door middel van gewassen leukocyten van de patiënt. (Tevens werden leukocyten van een controlepersoon ingespoten). Hierbij werd als antigeen op grond van de hoge AST en de uitkomsten van cutane tests met bacterie-allergenen een mengfiltraat (merk Lifa) van β -hemolytische streptococcen en *E. coli* gebruikt. (Tevoren waren ook intracutane tests bij patiënte uitgevoerd met deze Lifa-filtraten van β -hemolytische streptococcen en *E. coli*: beide toonden een late positieve reactie in de vorm van een oedemateus-maculeuze papel; de reactie op *E. coli* was het sterkst en toonde enkele petechiën).

Uitkomsten: Beide huidreacties (afgelezen 24 uur na intracutane injectie van genoemd mengfiltraat) waren positief doch op de plaats van de injectie van leukocyten van de patiënt mogelijk iets sterker dan die op leukocyten van de controlepersoon. Histologisch werden geen significante verschillen gezien; vaatveranderingen in de zin van een arteriolitis (vasculitis) „allergica” cutis konden niet worden opgemerkt. Histologisch onderzoek:

Excisie 5210 (uit een guldengrote kokardevormige laesie met hemorragisch centrum aan de buigzijde van het rechter bovenbeen. Ouderdom ongeveer 2–3 dagen. Fixatie: formaline 10 %).

Talrijke vaatjes in het wat oedemateuze corium, met name in het stratum subpapillare en reticulare, tonen pathologische veranderingen. Ook in de bovenste lagen van de subcutis worden aan enkele kleine bloedvaatjes soortgelijke afwijkingen gezien. Genoemde vaatveranderingen vallen vooral door een uitgesproken afzetting van een fibrinoïde substantie op, die zich niet alleen in de verbrede vaatwand bevindt, maar ook rondom het vat in het adventitiële bindweefsel wordt aangetroffen en daarbij soms een enigszins netvormig patroon toont. Er is zwelling en soms ook dissociatie van endotheelcellen. In het lumen van verschillende capillairen in het stratum subpapillare cutis, maar ook wel van reeds dieper gelegen arteriolen en venulae komen hier en daar hyaline thrombi voor. Deze afwijkingen gaan gepaard met duidelijke vasculaire en met name perivasculaire ontstekingsinfiltraten, die uit polynucleaire leukocyten met daarnaast rondcellen en histiocytair elementen zijn opgebouwd. Deze zijn het meest uitgesproken in en om de aangetaste vaatjes in de bovenste lagen van het corium. Deze infiltraatcellen tonen een sterk kernverval. Ook vaatjes waarbij de ontstekingsreacties minder uitgesproken zijn, tonen uitgesproken fibrinoïde veranderingen. In het bindweefsel tussen aangetaste vaatjes, vooral in de wat diepere cutislagen, worden verspreide ontstekingscellen gezien, voornamelijk polynucleaire leukocyten en rondcellen; hun aantal is echter niet talrijk. Het collageen is op plaatsen, waar de ontstekingsreactie het sterkst is, soms wat basofiel verkleurd. In de epidermis wordt in enkele coupes enige spongiose gezien. Op enkele plaatsen is subepidermale blaarvorming opgetreden. De inhoud van deze blaren bestaat voor een deel uit polynucleaire leukocyten en een klein aantal erythrocyten.

Excisie 5209 (uit urticaria-achtige nodulaire efflorescentie aan de rechter bovenarm met centraal enkele petechiën; ouderdom \pm 48 uur. Fixatie: formaline 10 %).

De vaatveranderingen en de opbouw van het perivasculaire ontstekingsinfiltraat zijn in wezen identiek met die, welke werden genoemd bij de beschrijving van biopsie 5210. Wel zijn de perivasculaire ontstekingsinfiltraten hier meer uitgesproken. Zij confluëren plaatselijk tot grotere haarden. In deze ontstekingsinfiltraten worden vrij veel eosinofiele leukocyten gezien. Bovendien in het stratum subpapillare groepjes uitgetreden erythrocyten.

Excisie 5208 (uit geelbruin maculo-papuleus element met in het centrum petechiën;

buigzijde van het linker bovenbeen). Ouderdom ongeveer 2-3 dagen. Fixatie: formaline 10 %.

Het histopathologische beeld toont grote gelijkenis met dat van biopsie 5210: de fibrinoïde vaatwandveranderingen staan ook hier op de voorgrond. Vooral om de vaatjes bevindt zich ontstekingsinfiltraat, dat naast polynucleaire leukocyten, ook mono-histiocytair elementen bevat en sporadisch eosinofiele leukocyten. Kernverval is niet zeer uitgesproken. Het lumen van enkele capillairen, met name in het stratum subpapillaire bevat „hyaline” thrombi. In het collageen bindweefsel tussen de aangetaste vaten bevindt zich slechts weinig ontstekingsinfiltraat.

Beloop tijdens opname (26 januari-11 april '60):

De meeste huidverschijnselen verdwenen in betrekkelijk korte tijd, zonder achterlating van littekens. De nodulaire efflorescenties aan de strekzijde van beide ellebogen bleken een meer persisterend karakter te hebben. Veertien dagen na opname werd hieruit nogmaals een biopsie genomen. Bij histopathologisch onderzoek werden praktisch nog dezelfde afwijkingen gezien als bij de vroegere biopsie (5209). Wel was in het ontstekingsinfiltraat het aantal mono-histiocytair elementen toegenomen. Tijdens het verdere beloop ontwikkelde zich vanuit het bulleuze gebied aan het linker onderbeen een hemorragisch-necrotisch ulcus, dat zich eerst na vele weken weer sloot. De AST steeg tijdens opname nog tot 1000 E/cc (15/3). Op dit tijdstip werd nogmaals een elektroforetisch eiwitspectrum verricht: totaal eiwit 9.1 gr %, alb. 42.8 %, glob. α_1 15.4 %, α_2 11.5 %, β 17 %, γ 23.3 %.

In de eerste periode van de opname werd in verschillende zittingen het gebit gesaneerd. Tijdens de eerste extracties ontstond, gepaard gaande met enige temperatuurstijging, een gering recidief van de huidverschijnselen en wel in de vorm van een klein aantal maculo-papuleuze elementen, die kleine bloedingen toonden. Deze werden aan de linker gluteaalplooï en linker hiel gezien. Bij histologisch onderzoek van een dezer elementen werden alle kenmerken van a.(v.)a.c.s. aangetroffen. Naderhand deden zich geen nieuwe huidsymptomen meer voor. Therapie bleef achterwege.

Op 11-4'60 werd patiënte in goede toestand ontslagen; de bloedbezinking was nog duidelijk verhoogd: 40 mm/1 uur (Westergren). Patiënte kon nog enige tijd poliklinisch worden vervolgd. Recidieven bleven achterwege.

Diagnose:

Polymorf-nodulair type van arteriolitis (vasculitis) „allergica” cutis superficialis.

Geval 18. P.K. 82980 [Pat. van J. F. H. Sanderink, huidaarts te Hengelo].

Anamnese:

Vrouw van 45 jaar. Sinds 2 jaar huidverschijnselen, met name gelokaliseerd aan de benen en nates, af en toe ook aan de armen. Aanvankelijk wisselden exacerbaties van het huidproces af met symptoomvrije intervallen. De laatste tijd treden bijna dagelijks nieuwe efflorescenties op. Tijdens een graviditeit was patiënte geheel vrij van huidverschijnselen. Zij heeft overigens weinig klachten. Wel is zij snel vermoeid. Gewrichts-afwijkingen of interne verschijnselen ontbreken. Prednison en allerlei antibiotica hadden geen invloed op het beloop. Wel verbeterd de aandoening bij bedrust. Voorafgaand aan het optreden van de huidverschijnselen geen medicamenten gebruikt. Patiënte is vroeger nooit ernstig ziek geweest. Ook aan het eerste optreden van de huidverschijnselen zijn geen bepaalde ziekten voorafgegaan. Een van haar kinderen zou in de vroege jeugd een constitutioneel eczeem hebben doorgemaakt.

Huidbeeld bij opname (10-1'59):

Aan buig- en strekzijde van de onderbenen, aan de nates en omgeving, minder uitgesproken ook aan de bovenbenen, worden talrijke, helderrode, vast aanvoelende, linzetot dubbeltjesgrote, urticaria-achtige nodulaire elementen gezien. Daarnaast worden in dit

gebied ook talrijke *oedemateus-maculeuze bruinrode tot lividerode efflorescenties* waargenomen, die met *petechiën* gepaard gaan, welke meestal aan de periferie van deze efflorescenties gelegen zijn. Plaatselijk komen *dubbeltjes- tot kwartjesgrote licht geïnfilteerde, hemorrhagische laesies* voor. De huid van de onderbenen, voetruggen, natesstreek, zo ook die van de onderarmen toont een vlekkelijke, lividerode tot bruine (gepigmenteerde) verkleuring, waardoor hier en daar een enigszins netvormige tekening is opgetreden. De huidverschijnselen tonen door de verscheidenheid der veranderingen een bont aspect. De handen tonen enige acrocyanose.

Algemeen onderzoek en laboratoriumgegevens (10-1'59):

Bij het algemeen intern onderzoek werden geen bijzonderheden gevonden. De röntgenfoto van de thorax toonde geen duidelijke afwijkingen. Tensie 140/85. BSE 35 mm/1 uur (Westergren). Bloedbeeld: Hb 12.8 gr %, ery's 4.400.000, leuk. 8500 (diff.: eos 3, st 3, segm. 60, ly 33, mon. 1). Stollingsfactoren: trombocyten 185.000, bloedingstijd 1'35'', stollingstijd 1'50'', PTT 15/15. Symptoom van Rumpel-Leede positief. Elektroforetisch eiwitspectrum: totaal eiwit 8.2 gr %, alb. 55.2 %, glob. α_1 2.5 %, α_2 8.1 %, β 12.2 %, γ 22.0 %. Macroglobuline (ultracentrifuge): negatief. Cryoglobuline: negatief. AST 400 E/cc. Leverfunctieproeven: bilirub. direct negatief, indir. 0.9 E; cholest. totaal 282.1 mgr %, cholest. esters 182.1 mgr % (65 %); thymoltr. test 5.8 E; alc. fosf. 4.8 E. Bloedureum 255 mgr/L. Urine: alb. —, red. —, sediment: geen duidelijke afwijkingen. Benzidine-reactie in de feces: negatief.

Onderzoek op focaal infect:

De Afd. Keel-, neus- en oorheelkunde vond geen duidelijke afwijkingen. Ook op de mondheelkundige afdeling werden geen dentogene haarden gevonden.

Bacteriologisch onderzoek:

Keelafstrijk: enkele kolonies β -hemolytische streptococci, Lancefield groep A. Neusafstrijk: *Staphylococcus aureus*. Rectumafstrijk: β -hemolytische streptococci, Lancefield groep C.

Allergieonderzoek:

Cutane en intracutane tests met inhalatie- en voedingsallergenen negatief. Intracutane tests met bacteriecultuurfiltraten (bereid door het Bacteriologisch-Serologisch Streeklaboratorium te Groningen) (van *E. coli*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus albus* en β -hemolytische streptococci): alle negatief, zowel na 20 minuten als na 24 uur. Histologisch onderzoek:

Excisie 4687 (uit een helderrode, linzegrote, enigszins urticariële, papuleuze efflorescentie aan het linker onderbeen; ouderdom 24 uur. Fixatie: formaline 10 %).

In grote lijnen worden dezelfde afwijkingen gezien als genoemd bij de beschrijving der voorgaande patiënten. Sommige van de aangetaste vaatjes tonen fibrinoïde vaatwandveranderingen van een matige intensiteit. Het cutane collagene bindweefsel, gelegen tussen de perivasculaire ontstekingshaardjes toont slechts een geringe ontstekingsreactie. Ook op de grens met de subcutis worden nog enkele pathologisch veranderde vaatjes gezien.

Verder verloop:

Patiënte was slechts enkele dagen ter observatie in de kliniek opgenomen en vertrok bij ontslag weer naar elders. Van de haar behandelende dermatoloog vernamen wij later, dat onder dexamethasontherapie enige verbetering was opgetreden, welke naderhand echter toch van voorbijgaande aard bleek te zijn.

Diagnose:

Polymorf-nodulair type van arteriolitis (vasculitis) „allergica” cutis superficialis.

Geval 19. (Pat. van H. Kamp, huidarts te Gouda).

Anamnese:

Man van 62 jaar. In 1933 traden voor het eerst huidverschijnselen op, welke destijds tot de onderbenen beperkt bleven. De afwijking duurde toen ± 3 maanden; 10 jaar later, in 1943, volgde recidief, dat onder wisselend beloop 8 maanden duurde. Sinds 1957 is de huidaandoening opnieuw opgetreden en verloopt sindsdien met remissies en exacerbaties. Niet alleen aan de benen maar ook aan nates en armen treden regelmatig huidveranderingen op. Na antibiotica (penicilline-terramycine) zou patiënt een korte tijd symptoomvrij geweest zijn. De huidverschijnselen, welke in het algemeen jeuken, gaan soms gepaard met gewrichtsklachten, vooral in de heupgewrichten, knieën en ellebogen. Daarnaast werd meerdere keren een oedemateuze zwelling van voeten en handruggen gezien. Overigens heeft patiënt geen duidelijke klachten. Met name interne symptomen als buikklachten ontbreken. Wel zijn er duidelijke prodromaalverschijnselen. Reeds dagen voor het ontstaan van een nieuwe eruptie voelt patiënt stijfheid in de handen en polsen, gepaard gaande met vage pijnen in alle extremiteiten. Patiënt gebruikt in het algemeen geen medicijnen, uitgezonderd een enkele maal een aspirinetablet: hij heeft echter nooit verband met het ontstaan van nieuwe huidverschijnselen opgemerkt. Anamnestic werden geen aanknopingspunten gevonden voor de aanwezigheid van focale infectiehaarden. Ongeveer 1 jaar geleden werd een totaalextractie van het gebit uitgevoerd, zonder dat deze ingreep het beloop van het huidproces overigens heeft beïnvloed. Patiënt heeft altijd een goede gezondheid genoten. Noch in de eigen anamnese noch in die van de familie komen allergische aandoeningen voor.

Huidbeeld (21-5-1959):

De aanwezige huidafwijkingen maken als geheel een zeer bonte indruk. Het meest opvallend zijn wel de efflorescenties, aanwezig aan de nates en omgeving. Hier worden van *rijksdaalder- tot handpalmgrote ronde tot ovale, tamelijk scherp begrensde, oedemateusgeïnfiltreerde laesies* gezien. Deze bestaan uit *rode, concentrische, dikwijls duidelijk oedemateuze ringen* en zijn door een *urticariële randzone* omgeven. Het *centrum* van een dergelijke haard is meestal duidelijk *hemorragisch* en verder licht tot donkerrood van kleur. Aan de bovenbenen, met name aan de mediale en de buigzijde, verder ook aan voetruggen en onderarmen worden soortgelijke, echter veel kleinere efflorescenties gezien. In geringe mate ook aan de bovenarmen. Het gaat hier om „*urticaroides*” *noduli*, die vlak verheven zijn en de grootte hebben van een dubbeltje tot een kwartje. Ze zijn bruinrood tot lividerood van kleur. In de meeste van deze efflorescenties worden *petechiën* gezien. Sommige hebben een uitgesproken *hemorragisch* centrum. Verder tonen de onderbenen een vrijwel diffuse bruinrode tot roodlivide verkleuring, waarin enkele scherp begrensde velden van normale huidskleur zijn uitgespaard. In dit verkleurde gebied bevinden zich talrijke *purpura-elementen*, zonder duidelijke ontstekings-symptomen. Ook bevindt zich aan de mediale enkelstreek een oppervlakkig kwartjes-groot *ulcus*, met granulerende bodem. Aan de linker grote teen en aan de linker pink worden eveneens enkele oppervlakkig geulcereerde elementen gezien. Zowel in de handpalmen als aan de voetzolen worden nummulaire *erythemateuze vlekken* aangetroffen. Deze voelen bij palpatie vrij vast aan.

Algemeen onderzoek en laboratoriumgegevens:

(Deze pat., welke elders woonachtig was, werd in consult gezien. De meeste laboratoriumgegevens en andere interne bevindingen werden ons door de hem behandelende dermatoloog verstrekt).

Bij intern onderzoek waren geen duidelijke afwijkingen gevonden. BSE 21 mm/1 uur (Westergren). Bloedbeeld en stollingsmechanisme: normale waarden. L.E. cellen negatief. AST 400 E. Elektroforetisch eiwitspectrum: totaal eiwit 8.0 gr %, alb. 56.7 %, glob. $\alpha_1 + \alpha_2$ 10.9 %, β 10.8 %, γ 21.6 %.

Histologisch onderzoek:

Excisie 4861 (uit guldengroot oedemateus geïnfiltrerd element met lichtrode rand-zone en een hemorragisch centrum. De laesie was waarschijnlijk reeds meerdere dagen oud. Fixatie: alcohol 96 %).

Veranderingen van talrijke kleine bloedvaatjes in de bovenste coriumlagen staan op de voorgrond; de wand van deze aangetaste vaatjes, waarvan de endotheelcellen meestal gezwollen zijn, is sterk verbreed door de aanwezigheid van zeer veel fibrinoïd materiaal, dat zich ook in de omgeving van het betreffende vat bevindt en daar een enigszins vezelig aspect heeft. Zowel in als om deze vaatjes bevinden zich dichte ontstekingsinfiltraten, die voornamelijk uit polynucleaire leukocyten bestaan, welke ten dele uiteengevallen zijn (leukocytoclasie). Eosinofielen worden in deze infiltraten niet opgemerkt. Overigens beperken de ontstekingsinfiltraten zich in hoofdzaak tot de naaste omgeving van het vat. In het tussenliggende collageen bindweefsel wordt slechts een geringe ontstekingsreactie gezien. Capillairen in het stratum papillare en subpapillare tonen eveneens duidelijke fibrinoïde veranderingen. Naar de diepte toe nemen de vaatlaesies in intensiteit af. In de bovenste lagen van de subcutis, zowel tussen de vetcellen alsook in de interlobulaire bindweefselsepten, worden nog een aantal pathologisch veranderde vaatjes, merendeels capillairen, aangetroffen met fibrinoïde veranderingen van vaatwand en omgeving, gepaard gaande met een leukocytaire ontstekingsreactie, waarbij de leukocyten veel kernverval tonen.

Verder verloop:

Uit later ingewonnen inlichtingen (1962) bleek, dat de afwijkingen nog steeds voortduren. Corticosteroïden (prednison, later dexamethason) zouden enige verbetering hebben gebracht.

Diagnose:

Polymorf-nodulair type van arteriolitis (vasculitis) „allergica” cutis superficialis.

Geval 20. P.K. 69355.

Anamnese:

Vrouw van 49 jaar. Sinds \pm 10 jaar bestaan huidverschijnselen, welke met remissies en exacerbaties verlopen. Patiënte is evenwel nooit geheel symptomvrij. De aandoening, die volgens patiënte begonnen zou zijn na het gebruik van galblaas-tabletten, trad in het begin alleen aan armen en benen op. Later ontstonden ook „vlekken” in het gelaat en aan de schoudergordel. Een enkele maal gaat de aandoening gepaard met vage gewrichtsklachten, met name van enkels en polsen. Overigens beperken de verschijnselen zich steeds tot de huid. Bij rust treedt als regel enige verbetering op, na inspanning nemen de klachten duidelijk toe. Op 6-jarige leeftijd heeft patiënte een half jaar bedrust moeten houden wegens longtuberculose. In de eigen anamnese komen geen allergische aandoeningen voor, wel zou een kind van haar broer „eczeem” hebben.

Huidbeeld:

De huidverschijnselen worden hoofdzakelijk gezien aan de extremiteiten, in mindere mate ook in het gelaat en aan de schoudergordel. Opvallend zijn *vrij vast aanvoelende oedemateuze nodulaire elementen ter grootte van een erwit of groter, welke enigszins aan urticaria doen denken*, maar in tegenstelling hiermee veel minder vluchtig zijn en vaak meerdere dagen blijven bestaan. Ook bezitten ze een duidelijk vastere consistentie. Jongere laesies zijn veelal lichtrood of geelbruin en tonen soms centraal *bloedinkjes* of (speldeknopgrote) vesikels. Deze efflorescenties worden vooral aan de bovenarmen, elleboogstreek en in de omgeving van de knieën gezien. Daarnaast komen *grillig begrensde erythemen* voor, vaak met een blauwrood verkleurd centrum, waardoor soms een *oppervlakkige gelijkenis met erythema multiforme* tot stand is gekomen. In deze vlekken,

die niet zelden tot grotere haarden confluëren, worden incidenteel papuleuze elementen, vesiculae of pustels gezien. Met name aan de onderbenen is het epitheel ter plaatse van deze erythemen soms gemacereerd; de aangetaste huid toont hier ook schilfering en bruinrode korstjes; vooral hier treden *purpura* duidelijk naar voren. De huid gelegen tussen deze veelvormige efflorescenties heeft, inzonderheid aan de armen en benen, een vlekkelig, lividerood, hier en daar gepigmenteerd aspect. Soortgelijke huidveranderingen, doch minder uitgesproken worden aan boven- en onderarmen en schoudergordel gezien, waarbij vooral de „urticaroides” papels duidelijk in het oog vallen.

Algemeen onderzoek en laboratoriumgegevens:

Bij algemeen intern onderzoek zijn nooit duidelijke afwijkingen aan het licht getreden. Röntgenfoto thorax: geen duidelijke afwijkingen. Een röntgenfoto van de galblaas toont evenmin pathologische veranderingen. E.C.G. niet afwijkend. Pirquet: sterk positief, zowel met humane als met bovine tuberculine. Tensie 145/90. Bloedbezinking meestal duidelijk verhoogd met waarden schommelend tussen 20 en 50 mm/1 uur (Westergren). Bloedbeeld: Hb 13.5 gr %, ery's 4.440.000, leuk. 5300, diff.: eos 2, st 2, segm. 62, ly 29, mo 5. Elektroforetisch eiwitspectrum: totaal eiwit 8.1 gr %, alb. 35.7 %, glob. α_1 6.4 %, α_2 12.3 %, β 17.2 %, γ 28.4 %. (het eiwitspectrum werd verschillende malen langs papier-elektroforetische weg bepaald, waarbij het γ -globuline steeds in wisselende mate verhoogd bleek). Macroglobuline (onderzoek met de ultracentrifuge): negatief. Cryoglobuline: negatief. AST 50 E/cc. Rosetest negatief. C-reactive protein negatief. Onderzoek op L.E.-cellen (meerdere malen): negatief. Serologische luesreacties: WaR —, VDRL —. Leverfunctieproeven: bilirubine direct neg., indirect 0.8 E, cholest. totaal 272,3 mgr %, cholest. esters 168.0 mgr %, Ca-formolgel 1 buis positief, thymoltr. test 4 E, alc. fosfatase 10.3 E. Bloedureumgehalte 180 mgr/L. Urine: eiwit negatief, red. negatief, sediment geen duidelijke afwijkingen, met name zijn nooit erythrocyten aangetroffen; 17 ketosteroidenuitscheiding schommelt van 4.7 tot 18.5 mgr/etmaal.

Onderzoek op focaal infect:

Afd. Keel-, neus- en oorheelkunde: bij röntgenologisch onderzoek van de neusbijholten bleek de sinus maxillaris beiderzijds enigszins gesluit, hetgeen waarschijnlijk op slijmvlieszwelling berustte (proefpunctie negatief). Afd. Mondheelkunde: enkele wortelresten (welke werden verwijderd).

Bacteriologisch onderzoek:

Cultureel onderzoek keelafstrijk: str. viridans. Cultureel onderzoek tandwortels: Str. viridans. Cultureel onderzoek urine: geen pathogene microorganismen.

Histologisch onderzoek:

Excisie 3178 (uit „urticaroides” nodulaire laesie onderbeen; betrekkelijk jonge laesie. Fixatie: formol 10 %).

In stratum subpapillare, alsook in de hogere lagen van het stratum reticulare van het corium tonen zeer vele aldaar verlopende kleine bloedvatjes pathologische veranderingen: naast endotheelzwelling en fibrinoïde veranderingen, zowel in de wand van het vat alsook in de naaste omgeving, worden vasculaire en perivasculaire ontstekingsinfiltraten gezien, voor een belangrijk deel opgebouwd uit polynucleaire leukocyten, waaronder een aantal eosinofiele exemplaren. Het merendeel van deze ontstekingscellen toont een uitgesproken kernverval. Daarnaast worden in deze infiltraten ook een klein aantal histiocyten en rondcellen gezien. Op één plaats bestaat subepidermale vesikelvorming, waarin polynucleaire leukocyten, eosinofielen en erythrocyten worden aangetroffen.

Verder verloop:

De aandoening verloopt verder met remissies en exacerbaties, duurt nog steeds voort en is therapeutisch zeer moeilijk te beïnvloeden gebleken. Sanering van het gebit had geen merkbaar resultaat; ook antibiotica, antihistaminica, een antiserotonicum

en antimalariamiddelen hadden weinig effect; corticosteroïden (o.a. prednison 30 mgr/daags) gaven in hogere doseringen enige verbetering, maar deze behandeling moest wegens het optreden van een ulcus duodeni worden gestaakt.

Diagnose:

Polymorf-nodulair type van arteriolitis (vasculitis) „allergica” cutis superficialis.

Geval 21. P.K. 62879.

Anamnese:

Jongen van 15 jaar. Sinds 2-3 jaar huidverschijnselen aan romp en extremiteiten, welke niet jeuken. Uitbreiding en aantal der efflorescenties is wisselend, maar de huid is nooit geheel vrij. Sinds het 6e levensjaar is patiënt lijdende aan bronchitis, met hoesten en opgeven van groenig sputum, 1-2 kopjes per dag, soms met enige bloedbijmenging. Sinds 1 jaar tevens hooikoortssymptomen, voornamelijk in de grasbloeiperiode. In de zomer van dit jaar heeft patiënt een lichte pneumonie met bronchitis doorgemaakt. Sindsdien is hij licht dyspnoeïsch bij inspanning. Als zuigeling dauwworm. In de familie verschillende leden met astmatische bronchitis.

Huidbeeld:

Verspreid over romp en extremiteiten met uitzondering van het gelaat, worden *rode tot blauwrode papuleuze elementen* aangetroffen. Efflorescenties in verschillende stadia van ontwikkeling komen naast elkaar voor. Sommige zien er uit als rode tot bruinrode licht verheven papuleuze laesies, welke vaak een fijne droge schilfering tonen. Bij nauwkeurige inspectie zijn aan de top veelal een aantal *puntvormige petechiën* te zien. Andere elementen hebben een livide verkleurd ingezonken centrum, dat door een bruinrood, *hemorragisch-necrotisch* weefselpropje wordt opgevuld. Jonge papels zijn vaak oedemateus gezwollen. De genoemde efflorescenties worden op de romp, hals, nek, armen, boven- en onderbenen en aan de voetruggen gezien. De meeste bevinden zich aan de flanken, knieholten en onderbenen.

Aan de onderbenen zijn de elementen hier en daar geconflueerd tot muntgrote haardjes. Handpalmen, voetzolen en slijmvliesen tonen geen afwijkingen. Tussen de beschreven efflorescenties worden kleine, oppervlakkige, meestal gedepigmenteerde varioliforme *littekenjes* gezien, die door een gepigmenteerde zone worden omgeven. Patiënt heeft duidelijke trommelstokvingers.

Algemeen onderzoek en laboratoriumgegevens:

Röntgenologisch onderzoek thorax: streperige tekening in beide ondervelden. Bij bronchografie uitgebreide dubbelzijdige bronchiëctasieën, vooral in de onderkwabs-takken. Bij verder intern onderzoek geen duidelijke afwijkingen. Hepar en lien niet palpabel. BSE 21 mm/1 uur (Westergren). Tensie 135/75. Bloedbeeld: Hb 13.4 gr %, ery's 4.970.000, leuk. 8700. Diff.: normale verdeling. Stollingsfactoren: trombocyten 385.000, bloedingstijd 2', stollingstijd 3'30'', PTT 38/33. Alc. fosfatase 11.3 E, thymoltr. test 0.8 E. Urine: alb. neg., red. neg.; sed. geen duidelijke afwijkingen. Pirquet negatief. Sputumkweek: H. influenzae (bij herhaling). Kweek op Löwenstein-voedingsbodem: negatief.

Allergieonderzoek:

Cutane en intracutane tests met inhalatie- en voedingsallergenen; cutaan: graspollen positief; intracutaan: positieve reacties op onkruiden, boompollen en voorjaarspollen (directe reacties).

Histologisch onderzoek:

Excisie 2350 (uit lividerood papuleus element aan het linker onderbeen. Fixatie formol 10 %).

Epidermis: De epidermis toont zowel inter- als intracellulair oedeem; hier en daar worden binnengedrongen infiltraatcellen gezien; in enkele coupes kan plaatselijk een

beginnende epitheelnecrose worden waargenomen. Dermis: vele vaatjes in de bovenste cutislagen met name in stratum subpapillare en aangrenzende delen van het stratum reticulare tonen endotheelzwellen en perivascuair oedeem met ontstekingsinfiltraat, dat naast een klein aantal polynucleaire leukocyten met kernverval vooral monohistiocytaire elementen bevat. Dieper in het corium, met name in de middelste cutislagen, bevindt zich een tweetal arteriolen, welke duidelijke pathologische veranderingen tonen; de wand van deze vaatjes, waarvan de endotheelcellen gezwollen zijn, is ten dele door afzetting van fibrinoïd materiaal, dat zich ook nog in het aangrenzende adventitiële bindweefsel bevindt, verdikt. Hiernaast worden in de vaatwanden ontstekingscellen met enig kernverval gezien, waarbij vooral in de omgeving monohistiocytaire cellen plaatselijk duidelijk overwegen. Een dezer arteriolen is over een vrij grote afstand in het corium te vervolgen en uit seriecoupes blijkt, dat het hier waarschijnlijk om een een haarfollikel verzorgende eindarteriole gaat. Enkele in de buurt gelegen zijtakjes zijn door een meer polymorfcellig ontstekingsinfiltraat omgeven, waarin leukocyten met vrij veel kernverval op de voorgrond treden. In het tussen deze perivasculaire ontstekingshaardjes gelegen collageen bindweefsel, wordt slechts een geringe ontstekingsreactie gezien. Diep in het corium bevinden zich enige sterk gedilateerde kleine venae, welke met erythrocyten zijn overvuld, maar overigens geen afwijkingen tonen.

Beloop:

Patiënt kreeg, nadat in verband met de longafwijkingen eerst, zonder veel resultaat, een penicilline-streptomycine-sulfabehandeling was gegeven, verschillende chloromycetinekuren. In aansluiting hieraan verminderde het aantal nieuwe huidlaesies geleidelijk. Tenslotte is de huidafwijking geheel teruggegaan.

Diagnose:

Papulo-necrotisch type van arteriolitis (vasculitis) „allergica” cutis superficialis.

In de bovenstaande ziektegeschiedenissen zijn de meer karakteristieke huidveranderingen en de combinatie van huidlaesies, die tot op zekere hoogte de klinische varianten bepalen, in cursief gedrukte letters aangegeven. Hierbij blijkt, dat naast de kenmerkende huidlaesies en dit geldt voor alle klinische varianten – met als mogelijke uitzondering het papulo-necrotische type – bijna steeds een aantal begeleidende huidafwijkingen wordt aangetroffen, welke echter voor de karakterisering van het huidbeeld van secundaire betekenis zijn. Tot de laatste behoren vesiculeuze, bulleuze en pustuleuze elementen.

De exsudatieve ontstekingscomponent, welke reeds tot uiting komt in het oedemateuze karakter van met name jonge efflorescenties, kan soms zodanig op de voorgrond treden, dat in de betreffende letsels oppervlakkige blaasjes ontstaan. De inhoud hiervan kan een enkele maal pustuleus worden (RUITER zag pustulae optreden bij een door hem in 1957 beschreven geval). Soms ziet men dat de inhoud van deze blaasjes van het begin af hemorragisch is (pat. 12 en 17).

Vooral aan de onderbenen (met name het onderste $\frac{1}{3}$ deel) en aan de voeten, met name bij minder gunstige circulatieverhoudingen, ziet men uit deze

(hemorragisch)-bulleuze elementen, met hemorragische korsten bedekte erosies of oppervlakkige ulcera ontstaan (pat. 20). Een enkele maal kunnen diepere defecten optreden (pat. 17 en 19).

Bij één geval (pat. 4) trad tijdens een exacerbatie een thrombophlebitis migrans op (ook P. MIESCHER, REYMOND en RITTER (1956) noemen een dergelijk samengaan).

Tenslotte kunnen vluchtige urticariële erupties en/of voorbijgaande tot duiveï-grote oedemateuze zwellingen, met name in het gelaat en aan de handruggen, optreden (zoals bij de patiënten 1 en 2).

Samenvattend kunnen de volgende *klinische varianten van a.(v.)a.c.s.* worden opgesteld, waarbij evenwel moet worden bedacht, dat overgangen tussen deze types voor kunnen komen.

1. *Het hemorragisch type* (hiertoe kunnen o.m. purpura Henoch-Schoenlein, purpura rheumatica, anaphylactoïde purpura worden gerekend).

De efflorescenties verschijnen aanvankelijk als lichtrode tot meer helderrode oedemateuze maculae ter grootte van een linze tot een kwartje. Spoedig worden hierin bloedinkjes gezien. Soms is deze hemorragische factor weinig uitgesproken en beperkt zich tot een klein aantal speldepunt-tot speldeknopgrote petechiën, gelegen in het centrum of ook wel in de periferie van het letsel. In het verdere verloop verdwijnt bij het merendeel der elementen de ontstekingscomponent, de petechiale elementen confluëren en er blijven grotere en kleinere hemorragische vlekken over (purpura). In sommige gevallen blijft het ontstekingserytheem langer bestaan en zou men eventueel ook, vooral wanneer de hemorragische component minder sterk uitgesproken is, van een *maculo-hemorragisch type* kunnen spreken. Daar de eruptie met remissies en exacerbaties verloopt, worden bijna steeds efflorescenties van verschillende ouderdom naast elkaar gezien. Bij langer bestaan van de purpuravlekken treedt de rode tot livide-rode kleur steeds meer op de achtergrond en ontstaan als gevolg van afbraak van bloedkleurstof geelbruine tot grauwbrown pigmentvlekken, die verspreid tussen de andere laesies worden aangetroffen.

De verschillende elementen, waaruit het huidbeeld is opgebouwd, komen als regel verspreid voor, maar kunnen ten dele tot grotere harden confluëren of ook wel neiging tot groepering en configuratie tonen, zodat erythema multiforme-achtige beelden ontstaan. Een enkele maal wordt een folliculaire lokalisatie der letsels aangetroffen.

Bij voorkeur treden de afwijkingen op aan de onderste extremiteiten, met name aan de onderbenen, de enkelstreek en de voetruggen, verder

ook aan de nates. Bij sterkere uitbreiding worden ook aan de romp (onderbuik, flanken) en aan de armen efflorescenties gezien. Begeleidende huidverschijnselen zijn niet zeldzaam.

2. *Het polymorf-nodulaire type* (dit type is waarschijnlijk verwant aan de z.g. *Maladie trisymptomatique* van Gougerot).

De volgende huidverschijnselen kunnen hier worden onderscheiden:

a. het meest karakteristieke kenmerk van deze klinische variant der a.(v.)a.c.s. is het voorkomen van vrij vaste, ronde, enigszins bolvormige nodulaire elementen tot 15 mm. in diameter. Deze laesies doen enigszins aan urtica-papels denken; ze voelen echter veel vaster aan en bestaan meerdere dagen tot zelfs weken. Aanvankelijk zijn ze helderrood van kleur en is er vaak nog een smalle erythemateuze randzone te onderkennen. Na enige dagen nemen deze elementen een meer roodbruine tot geelbruine kleur aan. Soms worden centraal bloedingen gezien.

b. maculeuze resp. maculo-hemorragische efflorescenties.

Deze huidletsels tonen grote gelijkenis met die, welke bij het hemorragische type werden beschreven. De erythemateuze vlekken zijn scherp begrensd en kunnen tot grotere haarden samenvloeien, waardoor ze, daar centrale regressie kan optreden, een zekere gelijkenis met erythema exsudativum multiforme kunnen tonen. Aanvankelijk zijn ze helder- of meer lividerood, later treden centraal, of wel ook aan de periferie purpura-elementen op. Bij enkele patiënten (17, 19) blijkt een enigszins afwijkend type van deze huidlaesies voor te kunnen komen. Dit wordt door vrij vaste, oedemateus gezwollen, ovale plaques gevormd, die de grootte van een kwartje tot een rijksdaalder of groter kunnen krijgen. Hierbij is het centrum enigszins ingezonken en livide van kleur en toont petechieën, die tot schijfvormige hemorragieën samen kunnen vloeien. Dit enigszins ingezonken centrum wordt door een erythemateuze urticariële randzone omgeven; soms zijn meerdere van dergelijke, concentrisch verlopende, urticariële ringen te zien (cocarde-vorm). Bij sterkere exsudatie kan het centraal tot hemorragisch-bulleuze veranderingen komen.

c. purpura.

Ook bij dit type treden de efflorescenties bij voorkeur aan de extremiteiten, met name de onderste, op doch de huidafwijkingen kunnen ook aan romp en gelaat worden aangetroffen. Begeleidende huidverschijnselen worden ook hier gezien.

3. *Het papulo-necrotische type.*

Verspreid over de extremiteiten, doch evenzeer op de romp, treden enigszins oedemateuze, soms licht urticariële, vrij vaste, rode tot lividerode vlakke papuleuze elementen op, variërend in grootte van een linze tot een erwt. In de regel komen efflorescenties in verschillende stadia van ontwikkeling naast elkaar voor. Sommige papels (meestal oudere) tonen een meer of minder uitgesproken fijne, droge schilfering; de kleur is dan in de regel meer licht bruin dan rood. Bij verschillende dezer papuleuze elementen wordt het enigszins ingezonken centrum door een hemorragisch-necrotisch weefselpropje opgevuld. Dergelijke efflorescenties zijn vaak door een helderode, licht oedemateuze randzone begrensd.

De laesies genezen voor een deel onder achterlating van gedepigmenteerde varioliforme littekenjes, die dikwijls door een gepigmenteerde zoom worden omgeven. Het huidbeeld bij dit type schijnt opvallend monomorf te zijn.

4. *Het nodulair-hemorragische type.*

Oorspronkelijk bij het papulo-necrotische type ondergebracht doch op grond van enige verschillen met de oorspronkelijk als zodanig beschreven patiënt (RUITER 1952) * als afzonderlijke variant van a.(v.)a.c.s. opgevat (RUITER en OSWALD 1963).

De kenmerken van dit type zijn de volgende:

- a. het aantal huidlaesies is in het algemeen geringer dan bij de andere types van a.(v.)a.c.s. het geval is.
- b. de afzonderlijke elementen, welke tot nu toe voornamelijk aan de extremiteiten werden gezien, bestaan uit ronde of ovale, tot muntgrote, licht verheven dermale noduli, waarvan het dikwijls iets ingezonken centrum grotendeels door een schijfvormige hemorragie of een hemorragische korst wordt ingenomen. De laesies blijven gewoonlijk langere tijd bestaan. Oudere laesies tonen een neiging tot weefselverval.

Begeleidende huidverschijnselen zijn weinig uitgesproken. In een onzer gevallen werd het sporadisch optreden van maculo-hemorragische laesies gezien (pat. 14).

De verschillende huidbeelden, welke bij onze patiënten met a.(v.)a.c.s. werden gezien, waren in het algemeen goed bij een van de boven beschreven klinische typen onder te brengen. Ook de bij het histologisch onderzoek

* Deze patiënt is in dit proefschrift opgenomen (ziektegeschiedenis nr 21).

aangetroffen vaatveranderingen kwamen overeen met die, welke bij a.(v.)a.c.s. worden aangetroffen (zie hoofdstuk I). Degene, welke bij het papulo-necrotische type (geval 21) en het nodulair-hemorragische type (gevallen 14, 15, 16) werden aangetroffen, behoeven echter nog enig commentaar. Bij de hierboven als papulo-necrotisch type gepubliceerde patiënt viel het op, dat naast fibrinoïde vaatwandveranderingen met leukocytenverval histiocytaire elementen vooral bij de dermale vaatjes van enigszins groter kaliber, meer op de voorgrond traden dan gewoonlijk het geval is. Ernstig aangetast was hier in het bijzonder een follikel verzorgende eindarteriole, waarop de bij het klinische beeld behorende littekenvorming waarschijnlijk zal moeten worden teruggevoerd. Een identiek beeld werd door RUITER (tezamen met Wentholt) bij een elders gepubliceerd geval gevonden (1963). KRÜGER en WEISE (1959) beschreven bij door hen waargenomen gevallen van het papulo-necrotische type histologische beelden, waarbij de vaatafwijkingen overeenkwamen met die van de andere typen. Wat het hemorragisch-nodulaire type betreft, vielen de vaatveranderingen in het bijzonder op door uitgesproken vaatwandfibrinoïd. Bovendien werden niet zelden in de aangetaste vaatjes hyaline microthrombi gezien, welke hier waarschijnlijk voor de neiging tot weefselverval aansprakelijk moeten worden gesteld.

Met betrekking tot de begeleidende verschijnselen anders dan van de kant van de huid werd het volgende gezien.

PRODROMAALSYMPTOMEN.

In de periode direct voorafgaande aan de eigenlijke huidruptie werd veel geklaagd over een gevoel van spanning of stijfheid in de extremiteiten met name in de onderbenen, soms ook in de handen. Ook werden tevoren vage pijnen in de ledematen aangegeven. Vele patiënten voelden zich voor het optreden der huidafwijkingen zeer vermoeid.

BEGELEIDENDE VERSCHIJNSELEN VAN INTERNE AARD.

Hoewel bij het overgrote deel der in de voorgaande bladzijden beschreven patiënten het proces zich klaarblijkelijk grotendeels tot de huid beperkte, werden toch bij enkele van hen begeleidende symptomen van interne aard gezien en wel in het bijzonder bij de als hemorragisch type van a.(v.)a.c.s. geclassificeerde gevallen.

Frequent doch minder belangrijk was het voorkomen van gewrichtsverschijnselen, welke in een of andere vorm bij 9 van de 21 patiënten konden

worden waargenomen. Het optreden hiervan viel meestal in de beginfase van de huidverschijnselen, soms ook wel kort voor het ontstaan van een nieuwe huidruptie. Deze gewrichtsverschijnselen traden ten dele als zwellingen van een veelal vluchtig karakter aan de dag. Met name waren de enkelgewrichten, knieën, ellebogen, pols- en handgewrichten aangetast. Minder vaak deden ook heup-, schouder- en vingergewrichten mee. Deze zwellingen waren bijna steeds het gevolg van een periarticulair oedeem; een klinisch aantoonbaar effusie in het gewricht zelf, schijnt eerder uitzondering dan regel te zijn.

Het soms verspringende karakter van deze gewrichtsverschijnselen kan aan dat bij acuut reuma doen denken, maar de symptomen zijn minder hevig. Van echte artritiden kan nauwelijks worden gesproken, zeker niet bij de door ons geobserveerde patiënten. De overliggende huid had vrijwel altijd een normaal aspect en voelde nergens ongewoon warm aan. Bloedbezinking en lichaamstemperatuur lagen bovendien ook veel dicht bij de normale waarden dan bij acuut reuma het geval is. Soms werd alleen geklaagd over vage pijnen in de genoemde gewrichten zonder dat duidelijk objectieve afwijkingen bestonden (pat. 12 en 19).

Van belang zijn ook gastro-intestinale verschijnselen. De ernstigste gaan met hemorragiën gepaard. Deze werden bij slechts één der geobserveerde patiënten waargenomen. Dit was een 17-jarige jongeman (pat. 4), bij wie bij verschillende exacerbaties van het huidproces telkens ernstige verschijnselen van de kant van het maag-darmkanaal optraden, welke met heftige buikpijn, hematemesis en melena (ook hematurie!) gepaard gingen. Verder klaagden enkele patiënten over vage pijn in de bovenbuik met name periumbilicaal (pat. 1, 12, 17). Bij patiënt 3 trad tijdens een recidief van de huidverschijnselen, enkele weken na de eerste eruptie, buikpijn op met braken, zonder dat evenwel gastro-intestinale bloedingen werden gezien.

Tevens dienen urineafwijkingen te worden genoemd. Deze werden in wisselende sterkte bij een drietal patiënten gezien (ziektegeschiedenissen 1, 4, 16). Bij de eerste patiënt (hemorragisch type) werd enkele keren, vooral in de beginperiode van het ziekteproces, een geringe microscopische hematurie van voorbijgaande aard gevonden. Bij geval 4 (hemorragisch type) werd, naast de reeds eerder genoemde gastro-intestinale verschijnselen, bij herhaling, inzonderheid tijdens actieve perioden van het huidproces, een lichte tot matige, microscopische hematurie gezien (albumen zwak +), welke echter steeds van voorbijgaande aard bleek. Bij een later onderzoek, \pm 1 jaar na het verdwijnen van de laatste huidverschijnselen, waren geen urineafwijkingen aantoonbaar, terwijl de nierfunctie onge-

stoord bleek te zijn. Ook bij de 16e patiënt (nodulair-hemorragisch type) werden naast de huidveranderingen verschijnselen van nefritis aangetroffen met albuminurie, hematurie en korrelcilinders in het urinesediment. Deze patiënt werd met corticosteroïden behandeld; 6 weken na het staken van de prednisonmedicatie waren de huidafwijkingen teruggedaan en toonde ook de urine geen afwijkingen meer.

De maagdarm- en nierverschijnselen werden in hoofdzaak bij patiënten gezien, waarbij de hemorragische component der huidlaesies duidelijk naar voren trad (hemorragisch resp. maculo-hemorragisch en hemorragisch-nodulair type). Bij het papulo-necrotische en het polymorf-nodulaire type werden deze complicaties niet waargenomen.

Tot dusverre de waarnemingen, die bij onze eigen patiënten werden verricht. Het lijkt ons niet oninteressant om tenslotte nog na te gaan, voorzover een vergelijking althans mogelijk is, welke begeleidende verschijnselen in de loop der tijd in de literatuur zijn genoemd. Het gaat hier in het bijzonder om gevallen van het hemorragisch type van a.(v.)a.c.s., die in de literatuur merendeels onder andere benamingen (purpura rheumatica, syndroom van Henoch-Schoenlein, leukoclastische microbiden etc.) zijn gepubliceerd.

De aard van de gewrichtsverschijnselen, die bij purpura Schoenlein etc. worden gezien, als ook hun frequentie van optreden, komen ongeveer overeen met datgene, wat bij de bespreking van onze eigen patiënten is gezegd.

Wat de gastro-intestinale verschijnselen aangaat en met name de inwendige bloedingen, werden onder meer de volgende gegevens gevonden.

Zo zagen WEDGWOOD en KLAUS (1955) bij 26 kinderen met purpura Henoch-Schoenlein in 12 gevallen symptomen van de kant van de tractus digestivus; bij 2 patiëntjes werd melena gezien. ALLEN, DIAMOND en HOWELL (1960) vermelden bij 131 kinderen met purpura Henoch-Schoenlein (waarvan de leeftijd varieerde tussen 6½ maand en 16 jaar) bij 38 % van de kinderen melena en bij 11 % hematemesis. Bij 11 patiëntjes (één der kinderen overleed) waren de verschijnselen van ernstige aard met uitgebreide gastro-intestinale bloedingen en ileus-verschijnselen.

Door de meeste auteurs worden nierafwijkingen als de meest gevreesde complicatie bij een purpura Henoch-Schoenlein beschouwd. In een niet onbelangrijk deel van de gevallen worden in de beginfase van de aandoening of wel tijdens een recidief, een microscopische, een enkele maal ook macroscopische hematurie en albuminurie gezien. Deze bevindingen behoeven nog niet op een ongunstige prognose te wijzen; symptomen van blijvende nierbeschadiging worden slechts bij een klein aantal van deze gevallen gezien.

GAIRDNER (1948) vermeldt een uitvoerig overzicht over purpura Henoch-Schoenlein met hierop aansluitend een bespreking van 12 eigen gevallen, waarvan 10 kinderen. In 5 gevallen traden min of meer ernstige nierverschijnselen op. Eén van de kinderen overleed, betrekkelijk kort na het ontstaan van de eerste symptomen aan nierinsufficiëntie. Bij 2 kinderen ontwikkelden zich naderhand verschijnselen van een chronische nefritis. De nacontrole van de 2 andere patiëntjes bracht over langere tijd geregeld

zodanige urineafwijkingen (lichte albuminurie en microscopische hematurie) aan het licht, dat volledig herstel twijfelachtig werd genoemd. WEGDWOOD en KLAUS (1955) besteedden eveneens veel aandacht aan de prognose van de bij purpura Henoch-Schoenlein optredende nierafwijkingen. Ze zagen tussen 1939 en 1953 26 kinderen met purpura Henoch-Schoenlein. Tijdens de acute fase van het proces werden in 6 gevallen nierafwijkingen geconstateerd (23 %). Bij een follow-up onderzoek in 1955, waarbij tussen dit onderzoek en de periode van de eerste symptomen, minimaal 2 jaar en maximaal 15 jaar lag, werden bij 10 van deze kinderen min of meer duidelijke nierafwijkingen gevonden, welke geclassificeerd werden als „latente nefritis”. In de meeste gevallen bestond een lichte proteïnurie en microscopische hematurie. Bij 4 dezer kinderen werd een verhoogd bloedureumgehalte gevonden. Bij één patiëntje bleek het concentratievermogen van de nier gestoord. DERHAM en ROGERSON (1956) vonden bij 96 kinderen met purpura Henoch-Schoenlein in de beginfase bij 46 patiëntjes nierafwijkingen. Bij ontslag uit de klinische behandeling hadden 13 hiervan nog aantoonbare urineafwijkingen. Bij 4 kinderen ontwikkelde zich tenslotte een chronische nefritis. Hiervan stierven 2 na betrekkelijk korte tijd. Bij 5 kinderen, bij wie in de acute fase van de purpura Henoch-Schoenlein geen urineafwijkingen waren aangetroffen, bleek later toch een lichte nierfunctiestoornis te bestaan. TVETERÅS (1956) vermeldt in een beschouwing over 34 kinderen met purpura Henoch-Schoenlein in 11 gevallen nierverschijnselen. Bij 2 hiervan bestond slechts een lichte nierprikkeling in de vorm van een voorbijgaande proteïnurie. Anderzijds werden bij 4 van deze 11 patiëntjes 1 jaar later nog urineafwijkingen gevonden. ALLEN, DIAMOND en HOWELL (1960) besteedden in een onderzoek over 131 kinderen met purpura Henoch-Schoenlein met een follow-up van 2 jaar eveneens aandacht aan het optreden van niercomplicaties. Hematurie werd in de eerste fase van het ziekteproces bij 50 van de 131 kinderen gezien (38 %). Bij 6 kinderen (± 5 %) ontwikkelden zich tenslotte symptomen van een chronische nefritis. Twee van deze patiëntjes stierven binnen 2 jaar na het ontstaan van de ziekteverschijnselen.

Wanneer wij wat de gastro-intestinale bloedingen en nierafwijkingen aangaat aan de hand van bovenvermelde gegevens uit de literatuur een vergelijking maken met de bevindingen, die bij de in dit proefschrift beschreven 21 patiënten werden waargenomen, dan vallen hierbij enige verschillen in het oog. Zo zagen wij bij onze patiënten 3 gevallen van „nierprikkeling”. Deze patiënten behoorden alle tot één der hemorragische typen (resp. de hemorragische- en de nodulair-hemorragische variant). In aansluiting hieraan beschikken wij nog over een aantal verdere waarnemingen, die aan onze kliniek bij een aantal patiënten, welke niet in dit proefschrift zijn vermeld, werden verricht. RUITER (1957) publiceerde de ziektegeschiedenissen van 8 patiënten (hiervan behoorden 6 tot één der hemorragische typen), waarbij slechts in één geval (hemorragisch type) een lichte albuminurie gezien werd. Bovendien beschikken wij nog over gegevens van 20 andere patiënten, die, nadat het in dit proefschrift besproken onderzoek was afgesloten, aan de dermatologische kliniek alhier zijn geobserveerd. Hiervan behoorden 19 tot het hemorragische type. Bij 4 van laatstgenoemde gevallen werden min of meer duidelijke urineafwijkingen gevonden.

Dit betekent, dat bij 41 patiënten, die tot een der hemorragische types van a.(v.)a.c.s. behoorden en welke tussen 1948 en 1963 aan de Groningse Dermatologische Kliniek werden gezien, in 9 gevallen (hemorragische resp. maculo-hemorragische variant (8); nodulair-hemorragische variant (1)) nierbeschadiging tijdens een actieve fase van de huidverschijnselen kon worden aangetoond. Onder deze 9 patiënten bevond zich één kind, een meisje van 3 jaar, dat nog lange tijd na het verdwijnen van het exantheem urineafwijkingen hield, maar bij wie tenslotte toch volledige genezing optrad. Een andere der 9 genoemde patiënten, een man van 84 jaar, bij wie herhaaldelijk macroscopisch hematurie werd gezien, overleed aan myocard-infarct (bij sectie toonden de nieren bij microscopisch onderzoek diffuse glomerulonefritisverschijnselen).

Het valt op, dat bij onze patiënten, die aan het hemorragisch resp. maculo-hemorragisch type van a.(v.)a.c.s. leden, de nierverschijnselen van minder ernstige aard waren en ook de frequentie hiervan blijkbaar geringer was, dan in het algemeen in de pediatrische en interne literatuur over purpura Henoch-Schoenlein wordt aangegeven (vgl. ROYER e.m. 1963, die als gemiddeld percentage 36 % noemen); ook inwendige bloedingen (slechts 1 geval) bleken een grote zeldzaamheid te zijn.

Volledigheidshalve vermelden wij hier nog enkele zeldzame complicaties en bijverschijnselen, die voornamelijk bij het hemorragische resp. maculo-hemorragische type (= purpura Henoch-Schoenlein) zijn beschreven. Hiertoe behoren veranderingen in het E.C.G. (MAC. GREGOR (1957), P. MIESCHER (1957) en STORCK (1951)) en verschijnselen van endocarditis (STURTEVANT en GRAEF (1933), GAIRDNER (1948) en STORCK (1951)). GREEN (1946) zag verschijnselen van een subarachnoïdale bloeding. Van CREVELD (1960) en ook ALLEN, DIAMOND en HOWELL (1960) zagen het optreden van insulten. Pleura-bloedingen zijn door MASSINI e.m. (1960) vermeld. Reeds OSLER (1914) noemde verschijnselen van iritis, bloedingen in de conjunctivae en netvlies-loslating. STORCK (1951) en P. MIESCHER (1957) beschrijven eveneens oogafwijkingen, nl. episcleritis en iritis. RUITER (1955) zag bij één van zijn patiënten keratitis. ACKROYD (1953) vermeldt epistaxis en tandvleesbloedingen. Micropolyadenopathie werd gezien bij één van de patiënten van P. MIESCHER (1957). KUTZIN e.m. (1954) en v. CREVELD (1960) namen leververgroting waar. Raynaud-achtige symptomen worden genoemd door P. MIESCHER (1957) en KLOTZ en ZIFFER (1963). Acrocyanose van handen en voeten werd bij een patiënt van WADDINGTON (1956) gevonden. Ook één onzer patiënten (geval 18) toonde een dergelijk beeld.

Het is hier de plaats om er nog eens op te wijzen, dat noch bij het papulonecrotische type noch bij de polymorf-nodulaire variant tot nu toe afwijkingen, zoals boven beschreven, werden gevonden.

ALGEMENE VERSCHIJNSELEN EN LABORATORIUMBEVINDINGEN. *

Bij de door ons waargenomen gevallen was de algemene toestand veelal weinig beïnvloed. Significante temperatuursverhogingen werden gedurende de observatieperiode bij geen der patiënten waargenomen. De huidverschijnselen gaven meestal geen klachten. Soms bestond enige jeuk (pat. 19) of brandende sensaties. Vergelijken wij deze bevindingen met datgene, wat hierover in de literatuur wordt vermeld (ook hier moet voornamelijk verwezen worden naar de als purpura Henoch-Schoenlein te boek staande gevallen) dan noemen de meeste auteurs een lichte tot matige temperatuursverhoging bij een groot deel der patiënten. In het merendeel der gevallen betrof het hier kinderen (ACKROYD 1953, ALLEN, DIAMOND en HOWELL 1960). P. MIESCHER zag bij twee zijner patiënten, tijdens iedere exacerbatie van de huidsymptomen, een sterke temperatuursstijging optreden. Onlangs deden wij bij een patiënt van 84 jaar met een hemorragisch type van a.(v.)a.c.s. (deze patiënt werd in het voorgaande reeds vermeld; vgl. ook hoofdstuk VI, tabel 3, pat. J, blz. 104–105) eenzelfde waarneming.

Wat de laboratoriumbevindingen bij de op onze kliniek waargenomen gevallen aangaat, kan hier het volgende worden gezegd. De bloedbezinking was matig of ook wel sterk verhoogd met name bij patiënten met het polymorfnodulaire en het nodulair-hemorragische type van a.(v.)a.c.s. Het bloedbeeld toonde zelden evidente afwijkingen: met name ontbrak een eosinofilie; soms bestond een lichte leukocytose. Evenmin werden in de stollingsfactoren duidelijke veranderingen gevonden; het aantal trombocyten was soms tijdelijk wat verlaagd. Wel viel het symptoom van Rumpel-Leede vaak positief uit.

Deze uitkomsten stemmen overeen met datgene wat hierover in de literatuur wordt gezegd.

VERLOOP.

Zoals eerder werd opgemerkt, heeft de aandoening een uitgesproken recidiverend karakter. Bij uitzondering blijft de afwijking schijnbaar tot één enkele eruptie beperkt, maar het naast elkaar voorkomen van oude en jonge efflorescenties wijst er toch wel op, dat in een kort tijdsbestek bij herhaling (hematogene) strooiingen van een schadelijk agens hebben plaats gehad. De totale duur van de aandoening is zeer verschillend en kan variëren van weken tot enige maanden, soms tot zelfs jaren.

* Op verschillende andere laboratoriumgegevens, die bij de ziektegeschiedenissen werden vermeld, zal in een der volgende hoofdstukken nader worden ingegaan.

HOOFDSTUK III

Huidsyndromen, welke tot de groep der arteriolitis (vasculitis) „allergica” cutis superficialis blijken te behoren

Ruiter heeft er van het begin af de nadruk op gelegd, dat huidrupties, welke hij bij de „arteriolitisgroep” had ondergebracht, onderling zeer nauw aan elkaar verwant waren. G. MIESCHER, die verschillende tot de groep der oppervlakkige vasculitiden behorende gevallen (gedeeltelijk samen met zijn leerling STORCK) beschreef onder de naam leukocytoclastisch hemorragisch microbide (1946–1951) – op welk begrip in volgende bladzijden nog nader zal worden ingegaan – sloot zich later bij Ruiters opvatting aan: „Es ist mit grösster Wahrscheinlichkeit anzunehmen, dass es sich bei der Purpura rheumatica Schönlein, der Maladie trisymptomatique von Gougerot und bei unseren leukoklastischen Microbiden in allen Fällen um Varianten desselben Reaktionsvorganges handelt, wobei das Trennende nur in quantitativen Unterschieden gelegen ist, eine Auffassung für die sich besonders Ruiter eingesetzt hat.” (1957–1958). Ook SPIER (1960–1961) bleek eenzelfde mening toegedaan: „Wir möchten daher mit Ruiter die Gesamtheit der geschilderten proteusartig polymorphe Bilder (Purpura Schönleini, Maladie trisymptomatique de Gougerot und die leukoklastische, hämorrhagische Mikrobide) unter dem Oberbegriff „Arteriolitis (Vasculitis) „allergica” cutanea” subsummieren”.

In de volgende bladzijden zal op elk van deze, in het bovenstaande genoemde varianten, iets nader worden ingegaan.

A. *Purpura Henoch-Schoenlein* (purpura rheumatica, anaphylactoïde purpura van Glanzmann, Willans disease)

De huidveranderingen zijn van niet-dermatologische zijde in het algemeen betrekkelijk summier beschreven, waarbij een uitzondering gemaakt moet worden voor het werk van GAIRDNER (1948) en ACKROYD (1953) die een goede beschrijving van de huidletsels gaven, welke in grote trekken overeenstemt met datgene, wat hierover bij de bespreking van het (maculo)-hemorragische type van a.(v.)a.c.s. werd gezegd. Ook GAIRDNER (1948) wees er op, dat de cutane bloeding slechts een onderdeel is van het huidletsel en niet primair kan worden gesteld: hij oordeelde het daarom beter te spreken van het syndroom van Henoch-Schoenlein.

Histopathologisch onderzoek van de huidveranderingen is in het algemeen in de verschillende publikaties slechts incidenteel verricht of wordt slechts summier vermeld (SILBERMANN 1890; OSLER 1900; HEINILD 1943). WASSILIEFF (1937) deed histologisch onderzoek van ulcerende huidlaesies bij een fataal verlopend geval van purpura Henoch-Schoenlein: hij vond duidelijk veranderingen aan cutane vaten met name endotheelproliferatie tot obstructie toe en (media) necrose van arteriolen.

Uitvoeriger beschrijvingen van het microscopische beeld van de huidafwijkingen bij purpura Henoch-Schoenlein worden gevonden in de artikelen van GAIRDNER (1948), NORKIN en WIENER (1960) en MASSINI e.a. (1960) over dit onderwerp. Hun bevindingen komen tot op zekere hoogte overeen met de door RUITER bij a.(v.)a.c.s. beschreven histologische veranderingen (1948-1955-1957).

GAIRDNER (1948) deed histologisch onderzoek bij 7 van zijn 12 patiënten met purpura Henoch-Schoenlein. Hij vond rond kleine cutane vaten ontstekingsinfiltraten, opgebouwd uit ongeveer gelijke aantallen polynucleaire leukocyten en histiocyttaire elementen; in 4 gevallen werden vrij veel eosinofielen gezien; desintegratie van leukocyten wordt echter niet vermeld. In de omgeving van aangetaste vaatjes werd een wisselend aantal uitgetreden erythrocyten gevonden. Aan de vaatwand meende Gairdner geen duidelijke afwijkingen te hebben gezien, uitgezonderd zwelling van het vaatendotheel in één geval. Het perivasculaire collageen bindweefsel was plaatselijk gezwollen en toonde een minder goede kleurbaarheid, maar van fibrinoïde bindweefseldegeneratie kon niet worden gesproken. De epidermis toonde incidenteel binnengedrongen infiltraatcellen en met rode bloedlichaampjes gevulde vesiculae.

NORKIN en WIENER (1960), beide patholoog-anatomen, noemen histologisch onderzoek van o.m. de huidveranderingen bij twee ter autopsie gekomen gevallen van purpura Henoch-Schoenlein. Om capillairen en arteriolen in de oppervlakkige cutislagen bevonden zich polynucleaire leukocyten, rondcellen en histiocyttaire elementen, daarnaast werden uitgetreden erythrocyten gezien. Eosinofielen werden niet opgemerkt, ook het verschijnsel der leukocytoclasie wordt niet vermeld. Duidelijke vaatwandveranderingen werden door schrijvers evenmin gezien, al was het vaatendotheel meestal wel gezwollen. Fibrinoïde veranderingen, o.a. van het perivasculaire bindweefsel, werden niet gevonden.

MASSINI e.a. (1960) echter noemen in een uitvoerig literatuuroverzicht met vermelding van twee eigen patiënten, naast endotheelzwelling van kleine cutane vaten „hyaline” en necrotische vaatwandveranderingen,

vooral in wat oudere laesies. Om deze pathologisch veranderde vaatjes werden perivasculaire infiltraten van leukocyten, eosinofielen en histiocyttaire cellen gezien, met sterke leukocytoclasie.

LEVINSON e.a. (1951) noemen fibrine thrombi in cutane vaten met fibrinoïde necrose van de wand, VERNIER e.a. (1961) menen leukocyten-bloedplaatjes-thrombi aangetoond te hebben.

Interessant is, dat bij deze Henoch-Schoenlein purpura, die met name bij kinderen soms fataal kan verlopen, in enkele gevallen pathologisch-anatomisch onderzoek der organen kon worden verricht, zodat met enige beperking, een vergelijking met de in de huid aanwezige veranderingen mogelijk wordt.

a. maagdarmwand

Histologische beschrijvingen van de darmwandveranderingen zijn schaars en in het algemeen summier. Sommige auteurs (STURTEVANT en GRAEF 1933) vonden macroscopisch ulcera en bloedingen maar microscopisch geen duidelijke vasculaire afwijkingen. WASSILIEFF (1937) beschreef aan de randen van ulcera in maag en darm vele kleine, soms getromboseerde vaatjes, welke endotheelproliferatie en fibrinoïde (media) necrose toonden en omgeven waren door polynucleaire leukocyteninfiltraten. NORKIN en WIENER (1960) zagen duidelijke veranderingen van arteriolen en capillairen in de submucosa, muscularislagen en subserosa van de oesophagus, maagfundus, pylorus, duodenum, ileum en in mindere mate van het colon; de voornaamste afwijkingen werden in de omgeving van ulcera gezien: de aangetaste vaatjes toonden plaatselijk endotheelzwellen en fibrinoïde necrose, zowel in de wand als in de naaste omgeving van het vat; ze waren omgeven door een mantel van infiltraatcellen, voor het merendeel polynucleaire leukocyten (het al of niet aanwezig zijn van kernverval blijft onvermeld). Een enkele arteriole was getromboseerd of afgesloten door endotheelproliferatie. Daarnaast werden in alle lagen van de darmwand bloedingen gezien, al of niet vergezeld van perivasculaire ontstekingsreacties. Soortgelijke veranderingen werden door LECUTIER (1952) gezien; OBWEGESER (1953) en HUSER e.m. (1963) vonden eveneens aan vaatjes, met name arteriolen gelegen in de submucosa van maag en dunne darm (vooral in de omgeving van de ulcera), fibrinoïde degeneratie van de wand met perivasculaire polynucleaire infiltraten.

b. nieren

Over de pathologische nierveranderingen zijn uitvoeriger gegevens beschikbaar.

Bij één van GAIRDNER's patiëntjes, een meisje van 4½ jaar, dat mede tengevolge van de renale complicatie overleed, werd pathologisch-anatomisch onderzoek van de nieren verricht, waarbij het beeld van een subacute glomerulonefritis werd gezien. Intertubulair werden een aantal haardjes aangetroffen, bestaande uit ophopingen van erythrocyten, naast polynucleaire leukocyten, lymfocyten, eosinofielen en plasmacellen (1948). Mede op grond van kennisneming van een aantal andere, voor 1948 verschenen publikaties, waarbij pathologisch onderzoek van de nieren was vermeld (STURTEVANT en GRAEF 1933, RATHERY en DEROT 1934, JOHNSON 1942) komt Gairdner tot de conclusie, dat de pathologie van de nefritis bij purpura Henoch-Schönlein, niet duidelijk afwijkt van datgene wat in het algemeen bij andere vormen van glomerulonefritis wordt gezien. Ook BOUSSOU e.m. (1959) en REGNIER e.m. (1960) zijn op grond van licht- en elektronenmicroscopisch onderzoek van nierbiopsieën van oordeel, dat de laesies bij de nefritis bij purpura Henoch-Schönlein geen karakteristieke kenmerken tonen en min of meer identiek zijn met de bij acute en subacute „diffuse” glomerulonefritis geziene beelden. NORKIN en WIENER (1960) vermelden bij hun beide gevallen ook het pathologisch-anatomisch onderzoek van de nieren. Zij zagen hierbij tamelijk uiteenlopende beelden en durven geen oordeel uit te spreken over de vraag of bepaalde glomerulusveranderingen pathognomonisch voor purpura Henoch-Schönlein genoemd mogen worden. Een andere mening zijn VERNIER e.m. (1958-1961) toegegaan. Zij deden eveneens nierbiopsieën in verschillende stadia van de aandoening bij 11 kinderen met purpura Henoch-Schönlein; in het merendeel van deze biopsieën werden in grote lijnen dezelfde afwijkingen gezien. Gemiddeld 20-60 % van het aantal glomeruli bleek te zijn aangetast. Grenzend aan normale glomeruli werden pathologisch veranderde gevonden, zulks in tegenstelling tot de meer diffuse, proliferatieve afwijkingen bij acute en sub-acute glomerulonefritis. Op plaatsen van endotheelproliferatie werden in de glomerulus-capillairen ophopingen van amorf PAS positief fibrinoïd materiaal aangetroffen. Betrekkelijk zelden werden ook proliferatieve afwijkingen van de kapsel van Bowman in de vorm van „halve manen” gezien. Afferente arteriolen en overige niervaten toonden geen duidelijke veranderingen. Schrijvers zijn van oordeel dat het segmentale, focale karakter van de afwijkingen in de individuele glomeruli tot op zekere hoogte kenmerkend mag worden genoemd voor de nierveranderingen bij de Schönleinse purpura. Tenslotte menen BARIÉTY e.m. (1964) op grond van pathologisch-anatomisch onderzoek van nierbiopsieën bij 7 patiëntjes met purpura Henoch-Schönlein, dat zowel een

„diffuse” als een „segmentale” glomerulonefritis kan worden gezien en dat de glomeruluslaesies hierbij, zich slechts door hun topografische uitbreiding van elkaar onderscheiden.

(Onlangs waren wij zelf in de gelegenheid kennis te nemen van pathologisch-anatomische nierafwijkingen bij één onzer patiënten, die na afsluiting van dit onderzoek onder behandeling kwam (vgl. hoofdstuk VI, tabel 3, pat. J, blz. 104–105). Het betrof een man van 81 jaar met huidverschijnselen behorende tot het hemorragische type van a.(v.)a.c.s., daarnaast traden recidiverende profuse darmbloedingen op en bestonden urineafwijkingen, met name macroscopische hematurie en albuminurie. De patiënt overleed tussentijds tengevolge van een myocardinfarct. Bij pathologisch-anatomisch onderzoek toonden de nieren zeer veel glomeruli met kapseladhesies, soms hyalinisatie van de capillairkluwen en proliferatie van het kapsel van Bowman. De celrijkdom in de kapselwoekeringen (halve manen) was opvallend groot. Geheel hyaline glomeruli waren eveneens aanwezig. Een deel van de glomerulusveranderingen was zeker toe te schrijven aan de bij deze oude man tevens bestaande lichte arterio- en arteriolsclerose. In zeer enkele glomeruli, alsmede in de wand van een enkel klein vaatje werd fibrinoïde necrose gezien. Echte arteriitis- of arteriolitisverschijnselen en leukocytaire infiltraten, zowel van glomerulus als interstitium, ontbraken; wel was plaatselijk rond grotere venae enig lymfocytair infiltraat aanwezig. De tubuli toonden geen duidelijke afwijkingen.

Al is dit slechts een incidenteel geval, waarbij gezien de leeftijd pre-existente vaatveranderingen op arteriosclerotische bodem het beeld enigszins zullen hebben vertroebeld, toch komen deze bevindingen meer overeen met de opvattingen van Gairdner, Bouissou, Norkin en Wiener e.a.).

c. hart

OBWEGESER (1953) vond in de wand van kleine hartspierarteriën fibrinoïde knobbeltjes, welke promineerden in het lumen en met normale endotheelcellen waren bezet. (Hij beschreef eenzelfde verschijnsel in kleine nierarteriën). LECUTIER (1952), later LEVITT en BURBANK (1953) noemen in de hartspier periarteriolitis met interstitiële ophopingen van polynucleaire leukocyten en histiocyten, naast focale myocardnecrose.

d. longen

NORKIN en WIENER (1960) beschreven afwijkingen van capillairen en arteriolen in de wand van kleinere bronchiën en in de interalveolaire septa; naast endotheelzwellen werden perivasculaire infiltraten met polynucleaire leukocyten gezien en ophopingen van erythrocyten in nabij gelegen alveoli. KRJUKOFF en AGAMALOFF (1940) als ook LECUTIER (1952) vonden soortgelijke afwijkingen en noemen verder necrotiserende vasculitiden in de longen.

e. centraal zenuwstelsel

Bij een patiëntje van GAIRDNER (1948), dat overleed aan een acute nierinsufficiëntie werd bij pathologisch-anatomisch onderzoek van de hersenen

een necrotiserende arteriolitis in meningen en oppervlakkige lagen van de substantia grisea gevonden; naast „hyalinisatie” van de vaatwand bestond een infiltratie met cellen, waaronder eosinofielen.

Als een ongewone vorm van purpura Henoch-Schoenlein en daardoor eveneens als een klinische variant van a.(v.)a.c.s. moet het z.g. *acuut hemorragisch oedeem* worden beschouwd, dat door FINKELSTEIN in 1924 voor het eerst werd beschreven. Hij meende met een angioneurotisch oedeem met bloedingen te maken te hebben. De aandoening wordt voornamelijk gezien bij zeer jonge kinderen tussen 6 maanden en 2 jaar (GAIRDNER 1948 sprak van de infantiele vorm van purpura Henoch-Schoenlein) en het klinisch aspect van de huidveranderingen is meer monotoon dan dat van de purpura Henoch-Schoenlein. Naast kleinere en grotere oedemateuze vlekken, veelal met centrale purpura, worden vaak uitgebreide oedemateuze zwellingen gezien met name van een gelaatshelft of van een extremitet; ook hierin kunnen plaatselijk bloedinkjes ontstaan. De symmetrische eruptie manifesteert zich vooral in het gelaat (wangen, oren) en aan de bovenste extremiteiten (ook handen), maar daarnaast ook wel aan nates, benen, penis en scrotum. Soms bestaat hoge koorts en tijdens het verdere verloop kan bloederige diarree en hematurie optreden. Het voor purpura Henoch-Schoenlein kenmerkende recidiverende karakter ontbreekt en de ziekte-duur is kort. Bij alle tot nu toe beschreven patiëntjes trad volledig herstel op. (Voorafgaande infectieuze aandoeningen, vooral van de bovenste luchtwegen, werden in vele gevallen gezien; vgl. hoofdstuk VI, aetiologie).

Van CREVELD (1934), die de aandoening reeds als een vorm van anafylactoïde purpura beschouwde en BARTELS (1951) beschreven ten onzent verschillende gevallen. HEINILD (1943) sprak van erythema multiforme hemorrhagicum en beschrijft histologisch necrotische veranderingen van kleine cutane vaten. POSTMA en DEELMAN (1954) deden histopathologisch onderzoek van een der huidletsels bij een kind van 6 maanden met typische symptomen en vonden het klassieke beeld ener vasculitis „allergica” cutis (Ruiter).

Ter zijde moet hier nog de purpura fulminans genoemd worden, een zeer ernstig ziektebeeld, voor het eerst door HENOC (1887) beschreven en dat voornamelijk bij kinderen wordt gezien. In het verloop van of ook wel in aansluiting aan een acute infectieziekte, nogal eens een streptococceninfect (roodvonk) of tengevolge van infectie met pneumococcen of meningococcen, ontstaan in de huid peracut zeer uitgebreide, symmetrische, veelal diffuse bloedingen, welke soms tot de spierfascie reiken en bij voorkeur aan extremiteiten, gelaat en nates zijn gelokaliseerd. De overliggende epidermis laat soms los van de onderlaag, zodat hemorragische blaren ontstaan. Ook in andere organen kunnen bloedingen optreden (nieren, darm, hersenen). De aan-

doening, welke met zeer hoge koorts gepaard gaat, eindigt meestal in korte tijd letaal. Men meent wel, dat aan de purpura fulminans een sepsis ten grondslag ligt met toxische beschadiging van capillairen: in sommige gevallen zijn positieve bloedcultures gevonden en kunnen in het aangetaste weefsel bacteriën worden aangetoond (STORCK 1951). Overigens heerst over de pathogenese geen eenstemmigheid. Sommige auteurs vinden dezelfde histopathologische veranderingen als bij een a.(v.)a.c.s. (ELLIOTT 1909) en menen de afwijking als een ernstige vorm van purpura Henoch-Schoenlein c.q. a.(v.)a.c.s. te moeten beschouwen (ELLIOTT 1909, GAIRDNER 1948, KEINING en BRAUN-FALCO 1961). Anderen, met name KOLLER e.m. (1950), GASSER en DE MURALT (1950) en STORCK (1951), die een viertal gevallen beschreven, zijn een andere mening toegedaan. Ze vonden in de aangetaste huid voornamelijk aleukocytaire bloedingen en behoudens enige endotheelzwellings geen duidelijke vaatwandveranderingen. Bovendien werden afwijkingen in het stollingsmechanisme gevonden (verlengde stollingstijd en bloedingstijd, verhoging van de heparinespiegel van het bloed en vermindering of soms geheel ontbreken van factor V) en een soms zeer sterke daling van het aantal trombocyten. Analoge verschijnselen, zowel histologisch als wat betreft de stoornissen in het stollingsmechanisme worden gezien bij het Schwartzman-Sanarelli fenomeen en schrijvers menen dan ook, dat een dergelijk mechanisme bij de purpura fulminans een rol speelt.

Het syndroom van Waterhouse-Friderichsen, dat naast huidverschijnselen vooral gekenmerkt wordt door uitgebreide bijnierbloedingen, wordt wel als een variant van purpura fulminans beschouwd. Meestal ligt er een meningococcen sepsis aan ten grondslag.

B. *Leukoclastische mikrobiden* * (G. MIESCHER 1946)

In aansluiting aan een bespreking van de cutane vorm van periarteriitis nodosa deelde G. MIESCHER (1946) de ziektegeschiedenis mee van een patiënt van 33 jaar met een chronisch recidiverende angina met gewrichtsklachten, waarbij aanvalsgewijs van lenticulair- tot dubbeltjesgrote, ten dele hemorrhagische maculo-papuleuze efflorescenties optraden met name aan de extremiteiten, maar ook in het gelaat en op het mondslijmvlies. In het urinesediment werden af en toe enige erythrocyten en korrelcilinders gezien. Ook na tonsillectomie traden af en toe nog nieuwe huidverschijnselen op maar deze namen spoedig in intensiteit af en bleven tenslotte geheel achterwege. Een intracutane test met een bouillonfiltraat van, uit de tonsilafstrijk gekweekte, hemolytische streptococci viel positief uit en toonde een hemorrhagische component. (Huidtests met vaccins en bacteriefiltraten zijn

* De benaming microbide is afkomstig van Bloch. Hieronder verstaat men vluchtige exanthematische huidverschijnselen van een wisselend aspect, welke kunnen optreden in aansluiting aan een gelokaliseerd infect en welke neiging tonen tot recidiveren zolang de primaire infectiehaard niet is genezen. Al naar de aard van de er aan ten grondslag liggende infectie spreekt men van tuberculiden, streptococciden etc. Ook een mycotische infectiehaard kan aanleiding geven tot dergelijke „idenreacties” (epidermofytiden etc.) Men neemt aan, dat aan dergelijke huidafwijkingen een allergische genese ten grondslag ligt.

echter met name bij deze cutane vasculitiden, met terughouding te beoordelen; hiervoor zij verwezen naar het over aetiologie en pathogenese handelende hoofdstuk VI). In een beschouwing over het boven geciteerde geval wees hij in het bijzonder op het uitgesproken leukocytenverval (leukocytoclasie) in het histologisch beeld, welk fenomeen in het algemeen bij cutane vasculaire ontstekingsreacties niet zo duidelijk naar voren treedt en eigenlijk alleen in die mate gezien wordt bij septische processen en in gebieden met veel necrose en abcesvorming. Reeds vroeger had Miescher een dusdanig uitgesproken leukocytoclasie bij zijn gevallen van periarteriitis nodosa cutanea gezien en deze vergeleken met het en masse ten gronde gaan van leukocyten bij het fenomeen van Arthus.

Zijn medewerker STORCK (1951) bewerkte een 14-tal soortgelijke gevallen klinisch en histologisch. Naast huidverschijnselen werden arthralgiën (bij 4 patiënten) en maag-darmbloedingen (eveneens bij 4 van de 14 patiënten) gezien, daarnaast toonde een enkele patiënt renale, cardiale en oculaire symptomen. In bijna alle gevallen kon een infectiehaard worden aangetoond (als tonsillitis, tracheobronchitis, bronchiëctasieën, tandwortelgranulomen, chronisch recidiverende erysipelas, prostatitis en gastro-enteritis). Bij histopathologisch onderzoek werden uitgebreide leukocytaire ontstekingsinfiltraten gezien om in de cutis verlopende arteriolen, venulae en capillairen; in de meeste gevallen bestond een opmerkelijk kernverval. Naast endotheelzwellingen werden soms ook fibrinoïde vaatwandveranderingen gezien. Verder verkreeg Storck bij een groot aantal van deze patiënten bij intracutane huidtests met bacterievaccins of -filtraten (vnl. van *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus haemolyticus*, *E. coli* en enterococcen), welke gedeeltelijk waren bereid uit microorganismen, die bij de betreffende patiënt uit een aanwezige infectiehaard waren gekweekt, positieve reacties na 24-48 uur, welke ten dele hemorragisch uitvielen. Bij histologisch onderzoek hiervan werden soortgelijke beelden als bij de oorspronkelijke huidletsels gezien. Dit hoeft echter niet voor de specificiteit dezer reacties te pleiten (vgl. hoofdstuk VI, pathogenese). Storck meent, dat zijn bevindingen op een samenhang tussen de huideruptie en een focale infectiehaard wijzen en neemt aan, dat het leukoclastisch microbide het resultaat is van een bacteriële „strooïing” op basis van een specifieke sensibilisatie voor een bepaald microorganisme.

Intussen moge uit de beschrijving van de kliniek en de histopathologie van het z.g. leukoclastisch microbide duidelijk zijn, dat dit ziektebeeld zeer nauw verwant, zo niet identiek is met de purpura Henoch-Schoenlein en daarom thuis hoort in de groep der a.(v.)a.c.s. (JABLONSKA 1962).

In enkele latere verhandelingen over dit onderwerp sloot G. MIESCHER (1957–1958) zich bij de reeds vroeger door Ruiters verdedigde opvatting, dat de purpura Henoch-Schoenlein, het leukoclastisch microbide en ook de in de volgende bladzijden nog te noemen *maladie trisymptomatique*, varianten zijn van één en hetzelfde ziekteproces en dat de verschillen tussen deze cutane syndromen voornamelijk van kwantitatieve aard zijn.

C. Tot de a.(v.)a.c.s. behoort verder een groep van huidverschijnselen, welke met name in de Franse literatuur bekend staat als „*Maladie Trisymptomatique*” (de Gougerot).

Het klinisch-morfologisch beeld hiervan komt in verschillende opzichten overeen met dat van het polymorf-nodulaire type der a.(v.)a.c.s. In de twintiger jaren observeerde Gougerot een tweetal patiënten met huidverschijnselen, welke zijns inziens enige overeenkomst vertoonden met de z.g. *dermatitis nodularis necrotica*, een polymorfe, moeilijk af te grenzen, dermatose, waarop later nog nader zal worden ingegaan. Beide patiënten hadden bovendien een endocarditis. Gougerot, aan wie het eruptief optredende recidiverende beloop en de symmetrische lokalisatie van de huidverschijnselen opviel, meende tenslotte met een vorm van sepsis te maken te hebben en sprak over: „*Septicémie chronique indéterminée avec endocardite caractérisée par des petits nodules dermiques, des éléments érythémato-papuleux et de purpura*” (1932).

Kort daarop was hij in de gelegenheid verschillende nieuwe gevallen met min of meer identieke huidveranderingen te bestuderen. Bij deze patiënten ontbraken echter symptomen van endocarditis. Hij wijzigde nu zijn opvatting, maar meende toch nog steeds met een septicemie te maken te hebben: „*Septicémie chronique indéterminée avec triple lésion de purpura, d'érythème polymorphe et de nodules*” (1935).

Ook de aanduiding „septicémie” bleek echter op de duur niet houdbaar daar het noch in het perifere bloed noch in de huidlaesies gelukte micro-organismen aan te tonen. Mede op voorstel van BUREAU en Degos spraken daarop van de *Maladie trisymptomatique de Gougerot* (1946) en nog later (1951) van *allergides nodulaires dermiques*, daar men pathogenetisch aan een allergisch reactiemechanisme betekenis ging toekennen.

De klinisch-morfologische kenmerken, zoals deze door GOUGEROT in de oorspronkelijk door hem geziene gevallen werden beschreven, zijn de volgende:

- a. kleine, ronde, meestal iets verheven noduli, van 2–7 mm diameter, welke hard aanvoelen en huidkleurig, maar ook wel lichtrood tot lividerood

van kleur kunnen zijn. Deze noduli resorberen meestal langzaam in de loop van enkele weken, soms met achterlating van een littekentje.

Soms worden ze necrotisch en zijn bedekt met een bruinrode korst.

- b. punt- en vlekvormige purpura-elementen van 1-5 mm diameter.
- c. erythemato-papuleuze elementen van 2-10 mm diameter of groter, soms met annulaire of circinaire configuratie, waardoor erythema multi-forme-achtige beelden kunnen ontstaan.

De merendeels van Franse zijde onder genoemde titel beschreven gevallen waren bijna steeds volwassenen. De huidverschijnselen zijn vooral aan de extremiteiten gelokaliseerd maar kunnen in principe overal optreden. De aandoening kan jeuken, overigens ondervindt patiënt weinig hinder van de huidruptie; de algemene toestand blijft goed en de prognose is quod vitam gunstig te noemen. Als begeleidend verschijnselen moeten vooral koorts, vermoeidheid en arthralgieën worden genoemd. MERKLIN en PÉRIN (1950) noemen vluchtige oedemen aan oogleden en vingers. Verdere symptomen met name van de kant van de inwendige organen als nierafwijkingen of symptomen van de tractus gastrointestinalis worden niet vermeld. In een enkel geval werd een samenhang beschreven met het syndroom van Sjögren (HY en LAMOTTE 1955-1959; BETT 1958).

DUPERRAT (1950), een leerling van Gougerot, beschreef uitvoerig de histopathologische veranderingen. Zijn bevindingen kwamen geheel overeen met de destijds door Ruiter bij a.(v.)a.c.s. waargenomen afwijkingen. Vooral in de nodulaire elementen werden vaak uitgesproken fibrinoïde vaatwandveranderingen aangetroffen. In een in 1954 verschenen artikel komen Gougerot en Duperrat nog eens op het belang der histopathologische laesies terug.

Toen in latere jaren steeds nieuwere gevallen werden gediagnostiseerd bleek de aandoening ook mono-of bisymptomatisch te kunnen verlopen (b.v. uitsluitend noduli of noduli in combinatie met purpura-elementen etc.): monosymptôme resp. bisymptôme.

Overigens bleek het aantal efflorescentietypen soms nog aanzienlijk groter te kunnen zijn. GOUGEROT, BLUM en DUPERRAT (1954) noemden een 64-jarige vrouw met sinds 14 jaar bestaande huidverschijnselen, waarbij naast de karakteristieke elementen van het trisymptoom, ook bullae, necrotische ulcera en urticariële plaques optraden. Men ging daarop spreken van een tetra- resp. pentasymptôme (syndrômes autour du trisymptôme).

Het is te begrijpen, dat op deze wijze de definitie van de maladie trisymptomatique er niet eenvoudiger op werd. Tenslotte heeft men, zoals in het voorgaande reeds werd opgemerkt, de moeilijkheden trachten te ont-

gaan door de benaming „allergides nodulaires” in te voeren. Het is begrijpelijk, dat dit begrip min of meer een vergaarbak van de meest uiteenlopende huidafwijkingen moest worden, waarop, mede door hun variabiliteit, welomschreven, voor de diagnose onmisbare dermatologische criteria, nauwelijks meer van toepassing waren. De symptomencomplexen c.q. allergides nodulaires van Gougerot, welke in wezen een uitbreiding betekenden van de maladie trisymptomatique, zoals deze oorspronkelijk op zuiver klinisch-morfologische gronden door Gougerot was opgesteld om later weer te worden gewijzigd, voldoen echter grotendeels aan de gemeenschappelijke klinische, klinisch-morfologische en histologische criteria, welke door Ruiter voor de groep a.(v.)a.c.s. zijn vastgelegd. Hierbij blijkt, dat de maladie trisymptomatique verwant c.q. identiek is met het polymorf-nodulaire type van deze groep. Juist bovengenoemde, door de Franse dermatologen vrijwel uitsluitend op grond van de aangetroffen huidbeelden beschreven ziektebeelden, maken duidelijk hoe zeer de in de dermatologie gebruikelijke analyse van de huidverschijnselen bij dergelijke aandoeningen te kort schiet. Deze moeilijkheid wordt grotendeels overwonnen door de voor het concept a.(v.)a.c.s. opgestelde criteria, welke ook voor deze door Franse auteurs opgestelde ziektebeelden blijken te gelden.

HOOFDSTUK IV

Huiderupties waarvan de plaats in de dermatologie niet duidelijk is, doch die aan de hand van het concept arteriolitis (vasculitis) „allergica” cutis superficialis als vormen van cutane angiitis kunnen worden herkend

1. GEVALLEN VAN PARAPSORIASIS GUTTATA ACUTA (ziekte van Mucha-Habermann).

Dit ziektebeeld wordt gerekend tot de parapsoriasisgroep, waarin een aantal onderling vrij sterk uiteenlopende huidbeelden zijn ondergebracht. Het is een indeling, waaraan men hoofdzakelijk op historische en praktische gronden vasthoudt, totdat mogelijk een beter inzicht in aetiologie en pathogenese van elk dezer dermatosen een heroriëntatie mogelijk zal kunnen maken.

Een der vertegenwoordigers van deze groep is de parapsoriasis guttata, waarvan men een chronische (JADASSOHN 1894) en een acute variant onderscheidt. De parapsoriasis guttata chronica (naar JULIUSBERG 1899 ook wel pityriasis lichenoides chronica genoemd) wordt gekenmerkt door het optreden op romp en extremiteiten van bruinrode papels, welke na enige tijd vlakker worden en dan een kenmerkende schilfering gaan vertonen (ouwelschilfering). Als een variant hiervan wordt door de meeste auteurs de pityriasis lichenoides et varioliformis acuta (parapsoriasis guttata acuta) beschouwd, welk ook bekend staat als de ziekte van Mucha. Naast de bovengenoemde maculo-papuleuze laesies, treden hierbij vooral papulo-vesiculeuze, papulo-necrotische en papulo-crusteuze elementen aan de dag, waarvan vele een hemorragische component tonen en met varioliforme littekens kunnen genezen. Ook hier bevinden de huidletsels zich aan romp en extremiteiten. Meestal volgt in korte tijd genezing, soms echter treden met vrije intervallen meerdere erupties op. In 1903 beschreven MÖLLER en AFZELIUS reeds een dergelijk beeld als: „Parapsoriasis vom Varicellentyp”. MUCHA (1916) en HABERMANN (1925) wijdden uitvoerige studiën aan het onderwerp.

De laatste jaren zijn andere opvattingen over de plaats van dit ziektebeeld en haar pathogenese naar voren geschoven. Hierbij moet in de eerste plaats genoemd worden het werk van KRÜGER en WEISE (1959), die drie patiënten

met de ziekte van Mucha-Habermann beschreven en uitvoerig histologisch onderzoek verrichtten van zowel papulo-squameuze als papulo-necrotische elementen. Op grond van hun bevindingen hierbij, komen de auteurs tot de opvatting, dat de parapsoriasis guttata acuta waarschijnlijk nauw verwant is met a.(v.)a.c.s. (Ruiter) en van klinisch-morfologisch standpunt bezien tot het papulo-necrotische type moet worden gerekend. Zij vonden histopathologisch in alle gevallen aan capillairen en arteriolen in de cutis endotheelzwellings, fibrinoïde necrose van vaatwand en omgeving en leucodiapedese met kernverval, zowel in de vaatwand als daaromheen.

Verder wijzen schrijvers op de mogelijke betekenis van bacteriële haard-infecties, welke bij alle drie patiënten werden gevonden (met name recidiverende tonsillitis en tandwortelgranulomen), hetgeen in de richting van een bacteriële genese van deze, op een cutane vasculitis berustende, huidveranderingen zou kunnen wijzen (SCHWANK en MAREŠOWA 1955 waren op grond van klinische en histologische waarnemingen bij 4 patiënten met de ziekte van Mucha tot een dergelijke opvatting gekomen).

Ook in vroegere publikaties komt reeds een mogelijke samenhang met een voorafgaande, of gelijktijdig bestaande infectie tot uitdrukking (POEHL-MANN 1932: ziekte van Mucha 14 dagen na tonsillectomie wegens recidiverende angina; MASCHKILLEISON en POSIN 1933: enkele weken na influenza; GRANROTH 1949: optreden van de huidverschijnselen kort na een acute tonsillitis, welke met een sulfapreparaat was behandeld).

Onder de meer recente publikaties over dit onderwerp moet naast die van Krüger en Weise nog genoemd worden een artikel van DEMURA en OGURO (1961), die bij een man van 23 jaar, welke alle klinisch-morfologische characteristics van een parapsoriasis guttata acuta toonde, histopathologisch het beeld van een a.(v.)a.c.s. vonden.

RITZENFELD (1963) wil ook de parapsoriasis guttata chronica als een vorm van a.(v.)a.c.s. zien, maar de histopathologische afwijkingen, welke hij bij de door hem genoemde patiënte (een meisje van 16 jaar, dat een chronische tonsillitis had) beschrijft, zijn weinig overtuigend.

Overigens zijn verschillende gevallen van de ziekte van Mucha bekend, waarbij geen duidelijke vaatwandveranderingen bestonden en de perivasculaire infiltraten hoofdzakelijk uit rondcellen waren opgebouwd (MUCHA 1916, HABERMANN 1925, STIGTER 1942). Men kan zich dan ook afvragen of naast een onder het beeld van een parapsoriasis varioliformis Mucha verlopende arteriolitis allergica cutis, een echte parapsoriasis guttata acuta sui generis moet worden aangenomen (SPIER 1960).

2. DERMATITIS NODULARIS NECROTICA.

Dermatitis nodularis necrotica is mede door zijn veelheid van huidverschijnselen een weinig scherp omlijnd ziektebeeld en gezien het grote aantal raakpunten met andere huidbeelden is de diagnose veelal moeilijk met volstrekte zekerheid te stellen.

De aandoening werd in 1910 door WERTHER voor het eerst beschreven. Zijn patiënte had bovendien een longtuberculose. DUEMLING (1930) gaf een overzicht van de tot dan toe gepubliceerde gevallen en voegde hieraan een eigen waarneming toe. BINKLEY (1957) gaf een meer recente beschouwing over deze dermatose, welke de volgende huidverschijnselen kan tonen:

- a. maculae, (soms acneiforme) papels en papulo-pustuleuze elementen; de laatste veelal door een erythemateuze hof omgeven;
- b. oppervlakkig liggende vesiculae, welke eveneens pustuleus kunnen worden;
- c. nodulaire laesies, soms tot plaquevormige infiltraten confluërend.

Genoemde elementen kunnen spontaan involueren, maar gaan vaak over in torpide ulcera met necrotisch centrum en genezen tenslotte onder littekenvorming. Een belangrijk kenmerk is de hemorragische component van vele van deze huidletsels; ook zuivere purpura-elementen en petechiën worden gezien. Bij voorkeur bevinden de huidverschijnselen zich aan de strekzijde van de extremiteiten, met name de knieën, ellebogen, hand- en voetruggen, voorts aan de lumbo-sacraalstreek en nates. Ook meedoen van de slijmvliezen wordt meermalen genoemd. De symmetrische uitbreiding is een opvallend symptoom. Van diagnostisch belang is verder het chronische, zich soms over jaren uitstrekkende recidiverende beloop met soms langdurige remissies. Een nieuwe eruptie gaat aanvankelijk vaak met algemene symptomen als koorts gepaard. Toch blijft de algemene toestand ook bij langer bestaan goed.

Uit de huidafwijkingen, met name de pustels, worden zelden bacteriën gekweekt, bloedkweken vallen ook negatief uit.

De beschreven histologische veranderingen lopen onderling sterk uiteen, mede afhankelijk van de aard en ouderdom van het betreffende element, terwijl deze beschrijvingen bovendien vaak weinig gedetailleerd zijn.

WERTHER (1910) dacht primair reeds aan een vaatproces en KLINGMÜLLER (1911) vond histopathologisch in stratum papillare en subpapillare cutis perivasculaire infiltraten van polynucleaire leukocyten en daarnaast erythrodiapedese. DUEMLING (1930) vond met name in nodulaire elementen, in de cutis diffuse en perivasculaire infiltraten, voornamelijk opgebouwd

uit polynucleaire leukocyten. STOUGHTON (1961) („malignant vasculitis”) noemt afwijkingen aan de cutane vaten, met name endotheelzwellings, verder perivascular infiltraat opgebouwd uit neutrofiele leukocyten, eosinofielen en lymfocyten benevens enige „necrose” van het de vaatjes omgevende bindweefsel.

Over de aetiologie is weinig bekend. In een zeker percentage van de vroeger beschreven gevallen werden verschijnselen van tuberculose gezien. In latere publikaties was dit echter niet meer het geval. Mogelijk betreft het hier een coïncidentie, misschien ook is de diagnose ten onrechte gesteld en was een papulo-necrotisch tuberculide in het spel. Bij de patiënte van Duemling, een meisje van 11 jaar, bestond aanvankelijk een retrofaryngeaal abces, waaruit hemolytische streptococci werden gekweekt en aan welke bevindingen schrijver aetiologische betekenis meende te moeten toekennen. BINKLEY (1957) overwoog pathogenetisch de mogelijkheid van een Schwartzman-Sanarelli-mechanisme.

De klinische punten van overeenkomst met andere huidbeelden zijn, ingevolge de grote polymorfie van de dermatitis nodularis necrotica, vele: genoemd kunnen worden papulo-necrotische tuberculiden, bepaalde vormen van chronische pyodermie, bromo- en jododerma en acne conglobata. Anderzijds moet men met name gezien het hemorragische aspect van vele letsels, de symmetrische uitbreiding, het beloop en de in sommige gevallen bij histologisch onderzoek gevonden vaatveranderingen de mogelijkheid overwegen, dat althans een deel van de als dermatitis nodularis necrotica gediagnostiseerde gevallen thuis hoort in de groep der a.(v.)a.c.s., ten dele behorende tot het papulo-necrotische type, ten dele tot het polymorf-nodulaire type. Reeds GOUGEROT (1932) beschouwde dermatitis nodularis necrotica als een allergische huidafwijking. BINKLEY (1957) meende, dat de dermatitis nodularis necrotica nosologisch dicht bij de a.(v.)a.c.s. staat. Tenslotte kwamen ORBANEJA en PUCHOL (1960) mede op grond van een eigen waarneming tot de conclusie, dat de dermatitis nodularis necrotica als een uitgebreidere variant van het papulo-necrotische type van a.(v.)a.c.s. Ruiters moet worden beschouwd.

Aangezien RUITER (1964) in een recent artikel, een en ander met de bedoeling de hierbij behorende vaatlaesies zo scherp mogelijk van verwante cutane angiotiden af te grenzen, achter de naam van zijn concept het bijvoegsel „superficialis” heeft geplaatst, zouden deze gevallen van dermatitis nodularis necrotica misschien als een vorm van arteriolitis (vasculitis) „allergica” cutis profunda kunnen worden beschouwd.

3. HET Z.G. LUCIO FENOMEEN.

In een enigszins ander vlak ligt de herkenning van het z.g. Lucio fenomeen als een vorm van cutane „allergische” arteriolitis. Het betreft hier een episodisch optredend verschijnsel, dat bij een bepaalde vorm van M. Hansen n.l. de diffuse lepromateuze lepra (Lucio en Alvarado 1852) kan worden gezien. De huidverschijnselen, welke van een betrekkelijk vluchtig karakter zijn, manifesteren zich als veelal grillig begrensde erythemateuze vlekken met een lividerood, vaak duidelijk hemorragisch centrum, dat soms bulleus kan worden, in welk geval oppervlakkige ulcera ontstaan, welke dan onder vorming van atrofische littekens genezen. Deze vlekken, welke aanvankelijk enigszins oedemateus kunnen zijn, worden aangetroffen temidden van diffuus lepromateus weefsel en zijn voornamelijk aan de onderste extremiteiten en nates gelokaliseerd. Ze tonen bij histopathologisch onderzoek de voor a.(v.)a.c.s. kenmerkende veranderingen (KAMP, LEIKER, FRENKEN 1962).

Naast bovengenoemde efflorescenties beschreef reeds Lucio het voorkomen van helderrode „harde” nodulaire elementen. Ook Kamp c.s. zagen bij één hunner patiënten deze efflorescenties, welke vergeleken kunnen worden met overeenkomstige, bij het polymorf-nodulaire type van a.(v.)a.c.s. voorkomende elementen.

De huidverschijnselen bij het Lucio fenomeen kunnen vergezeld gaan van matige temperatuursverhoging en arthralgieën. Kamp c.s. zagen bij één van hun gevallen een intestinale bloeding optreden, een bij het Lucio fenomeen zeer ongewoon verschijnsel. LATAPI e.m. (1948) uitten de veronderstelling, dat bijkomstige bacteriële infecten bij het optreden van het fenomeen een rol zouden spelen en zagen het ontstaan in aansluiting aan een tonsillitis, sinusitis, superinfectie van een leprahaard etc. Daar, zoals in een der volgende hoofdstukken zal worden uiteengezet, a.(v.)a.c.s. in een belangrijk deel der gevallen als een allergische strooireactie der huid vanuit een focale infectiehaard wordt opgevat, zou het concept de theorie van Latapi in belangrijke mate kunnen steunen.

Het is opmerkelijk, dat men in het histologische beeld naast de voor a.(v.)a.c.s. kenmerkende vaatveranderingen, karakteristieke lepromateuze laesies aantreft.

4. Volledigheidshalve zij hier vervolgens het ERYTHEMA ELEVATUM DIUTINUM genoemd, dat onder de chronische „erythemen” met onbekende genese een aparte plaats inneemt en door sommige auteurs ook als een vorm van cutane allergische vasculitis wordt beschouwd.

De afwijking begint met papels of nodulaire elementen, welke enerzijds kunnen confluëren tot betrekkelijk grote, enigszins verheven plaque-vormige infiltraten, aan de andere kant neiging vertonen tot vorming van ring- en boogvormige gefigureerde haarden. De kleur van deze elementen is vaak bruinrood, soms meer lividerood, maar ook bleekgele tot geelbruine letsels worden wel gezien, waarbij de vergelijking met xanthomen zich opdringt. Het oppervlak der efflorescenties is meestal glad, soms echter ontstaan vesiculae of hemorragische korsten (KALKOFF 1960).

De lokalisatie is karakteristiek en wel vooral boven grotere en kleinere gewrichten, met name hand- en vingergewrichten, polsen en ellebogen, knieën en enkelstreek (met name ook boven de Achillespees), anderzijds worden de huidveranderingen ook wel aan de onderbenen, nates en zelfs in het gelaat gezien (v. d. LUGT 1959). De aandoening heeft een chronisch karakter en kan jaren duren (5-10 jaar); wel kan het klinische aspect, ook in een betrekkelijk begrensd tijdsverloop nog al wisselen: terzelfdertijd kunnen sommige plekken zich uitbreiden, terwijl andere teruggaan. Opvallend is de neiging van bepaalde laesies gedurende korte tijd geheel te verdwijnen om daarna op dezelfde plaats te recidiveren. Bij genezing kan pigmentatie of atrofie optreden.

Bij histologisch onderzoek vindt men dikwijls in eenzelfde haar naast elkaar acute ontstekingsverschijnselen en chronische proliferatieve ontstekingsprocessen. De acute ontstekingscomponent manifesteert zich voornamelijk aan de in de cutis gelegen vaatjes, welke omgeven zijn door brede manchetten van voornamelijk polynucleaire leukocyten (Ruiter, niet gepubliceerd). Vooral in de bovenste cutislagen is het kernverval dezer fagocyten opmerkelijk (HABER 1955, KALKOFF 1960). Een en ander kan gepaard gaan met het uittreden van een meer of minder groot aantal erythrocyten (v. d. LUGT 1959, LAYMON 1962). De vaatjes zelf tonen naast endotheelzwellings, zowel in de wand als perivasculair een netwerk van „vezels”, welke een sterke affiniteit tot eosine kleurstof bezitten: WEIDMAN en BESANCON (1929) spraken van „toxisch hyaline”. KETRON (1944) deed eenzelfde waarneming en wees op de overeenkomst met het „fibrinoïd” in reumaknobbeltjes en met het materiaal in de vaten van patiënten met reumatische carditis. KALKOFF (1960) zag, dat het bewuste materiaal zich met histochemische methodieken als fibrine kleurde. LAYMON (1962) spreekt over fibrinoïde degeneratie in en om cutane vaten bij erythema elevatum diutinum. Het lijkt aannemelijk, dat het perivasculaire z.g. toxisch hyaline, dat hierbij wordt gezien, niets anders is dan het fibrinoïd, dat bij de vaat-

laesies der arteriolitisgroep wordt aangetroffen en dat deze exsudatieve vasculitiden identiek zijn met die, welke bij a.(v.)a.c.s. worden gezien.

Of de veelal tevens aanwezige proliferatieve component (met optreden van histiocyttaire elementen en fibroblasten) der huidlaesies als reparatief proces moet worden beschouwd, wordt wel aangenomen, maar is toch nog niet duidelijk.

Of men gerechtigd is op grond van de aanwezige exsudatieve vaatcomponent het erythema elevatum diutinum zonder meer als een representant van a.(v.)a.c.s. te beschouwen, lijkt twijfelachtig. Alhoewel DUPERRAT en CARTON (1955) menen, dat het erythema elevatum diutinum nosologisch dicht bij de a.(v.)a.c.s. staat en ook HERZBERG (1959) en LAYMON (1962) zich in soortgelijke termen uitlaten, kan men het ziektebeeld van het erythema elevatum diutinum toch niet tot de groep der cutane „allergische” vasculitiden in engere zin rekenen, daar er met name ook klinisch tussen beide aandoeningen uitgesproken verschillen bestaan.

5. Als laatste zal een voorbeeld worden gegeven van de wijze, waarop een niet nader te definiëren eruptie als een variant van a.(v.)a.c.s. kon worden herkend.

Het geval werd door RUITER en BRANDSMA in 1948 beschreven. Het betrof een patiënt van 41 jaar, bij wie reeds 20 jaar enkele malen per jaar een huida eruptie optrad, voornamelijk gelokaliseerd aan de voorzijde van de romp en de proximale gedeelten der extremiteiten. Deze bestond uit verspreide hier en daar confluerende, van linze tot guldengrote, rose-rode tot lividerode vlekken. Centraal waren deze vlekken vaak enigszins urticarieel verheven en trad een netwerk van teleangiëctasieën aan de dag. Bij histologisch onderzoek werden ook hier de voor a.(v.)a.c.s. typerende veranderingen gezien: vooral vaatjes in de middelste en diepere cutislagen bleken te zijn aangetast. Het optreden van de teleangiëctasieën vond zijn verklaring in een histologisch aantoonbare maximale verwijding van met bloed gevulde venulae in het stratum reticulare en lager. Het werd vergeleken met het verschijnsel der livedo racemosa, zoals dit wel bij de cutane vorm van periarteriitis nodosa wordt gezien, waar het berust op dilatatie van vaten van groter kaliber. Het ziektebeeld werd als een klinische variant van a.(v.)a.c.s., welke niet nader werd benoemd, opgevat. Het is waarschijnlijk, dat dit cutane syndroom zeer zeldzaam zal blijken te zijn.

HOOFDSTUK V

De differentiële diagnose van arteriolitis (vasculitis) „allergica” cutis superficialis

Voor de differentiële diagnose komen onder meer in aanmerking:

A. EEN AANTAL VASCULAIRE PURPURAVORMEN.

Het gaat hier om purpura, die voornamelijk op de bodem van een vaatwandbeschadiging plegen te ontstaan. Dit laatste is overigens ook het geval bij de hemorragische component, die bij de bij a.(v.)a.c.s. voorkomende huidefflorescenties gezien wordt. Huidbloedinkjes tengevolge van kwantitatieve of kwalitatieve veranderingen in de bloedplaatjes of door storingen in een of meer der stollingsfactoren kunnen hier buiten beschouwing blijven.

In de praktijk is de differentiële diagnose tussen bovenbedoelde vasculaire purpuravormen en a.(v.)a.c.s. in de regel niet moeilijk. Het betreft hier:

- a. De groep der z.g. „hämorrhagisch-pigmentäre” dermatosen. Deze groep geeft evenals de onder B genoemde purpuravorm nog de minste moeilijkheden. Hiertoe kunnen worden gerekend:
 1. angiodermite purpurique et pigmentée
 2. morbus Schamberg
 3. purpura annularis teleangiëctodes Majocchi
 4. dermatite lichenoides purpurique et pigmentée (Gougerot-Blum)
 5. eczematid-like purpura.

De tot deze groep behorende dermatosen zijn alle gekenmerkt door hun min of meer chronisch en vaak langzaam progressief beloop (waaraan het eruptief karakter der a.(v.)a.c.s. vreemd is); ze komen vooral aan de onderste extremiteiten voor. Als gemeenschappelijke huidveranderingen worden speldepunt- tot speldeknopgrote purpura-elementen en pigmentvlekjes gezien. Tevens kunnen epidermale afwijkingen optreden als schilfering en eczemateuze veranderingen b.v. bij de angiodermite purpurique et pigmentée, of papeltjes zoals bij de dermatite lichenoides purpurique et pigmentée. Afgezien van enkele uitzonderingsgevallen is de uitbreiding in de regel meer begrensd. Ook treedt een ontstekingscomponent bij de afzonderlijke laesies meestal weinig op de voorgrond.

ad 1. Angiodermite purpurique et pigmentée (= dermite jaune d'ocre; Favre et Chaix).

Deze vindt veelal zijn oorzaak in een gestoorde veneuze afvoer. De aandoening begint in de enkelstreek, vooral mediaal, met licht oedeem en (niet geïnfiltreerde) purpura-elementen, welke na enige tijd in pigmentvlekjes overgaan. De afwijking kan hiertoe beperkt blijven en deze abortieve vorm ziet men bij veel mensen op wat oudere leeftijd optreden (= purpura hemostatica). Vaak echter volgt langzamerhand uitbreiding naar de voetrug en distale helft van het onderbeen. Tenslotte kan een vrij uitgebreid vlekkelig gepigmenteerd gebied ontstaan, waarin verspreid verse purpura-elementen voorkomen. De pigmentatie berust grotendeels op afzetting van ijzerhoudend bloedpigment, maar is ten dele ook een gevolg van vorming van melaninepigment. In een dergelijk gebied, dat tengevolge van stuwang en oedeem slecht wordt gevoed, kunnen na verloop van tijd oppervlakkige eczemateuze veranderingen optreden en niet zelden komt het uiteindelijk tot de ontwikkeling van ulcera crures. In het eczemateuze weefsel van cutis en subcutis ontstaan op de duur fibreuze veranderingen, waardoor de huid moeilijk over de onderlaag verschuifbaar wordt. In een dergelijk gebied kunnen, met name aan de enkelstreek, scherp omschreven, enigszins ingezonken, ivoorkleurige haardjes ontstaan, waaromheen de pigmentatie versterkt is en die centraal meestal een aantal puntvormige teleangiëctasieën of angioomachtige papeltjes tonen: atrophie blanche Milian 1929 (Sutton 1956; Schuppener 1957). Ulcera, welke zich in dergelijke gebieden ontwikkelen zijn in de regel zeer pijnlijk.

Bij histologisch onderzoek (LEVER 1961) vindt men in de bovenste en middelste cutislagen, vooral perivasculaire gelegen ontstekingsinfiltraten bestaande uit lymfocyten, histiocyten en fibroblasten; daarnaast uitgetreden erythrocyten en vaak aanzienlijke hoeveelheden hemosiderine. Vooral in wat oudere laesies treft men een aanzienlijke nieuwvorming van capillairen aan. Kleine vaten op de grens van cutis en subcutis, vooral arteriolen, kunnen duidelijke afwijkingen tonen met name hypertrofie van de media, intimaproliferatie en endotheelhyperplasie, hetgeen soms aanleiding geeft tot complete afsluiting van het betreffende vat (KULWIN en HINES 1950, WIEDMANN 1954, NELSON 1955, geciteerd door LEVER 1961).

De andere vier vertegenwoordigers van deze groep zijn betrekkelijk zeldzame ziektebeelden en tonen een dusdanige klinische en histologische gelijkens, dat men ze beter als varianten van een en hetzelfde syndroom zou kunnen beschouwen (RANDALL e.m. 1951, STEIGLEDER 1953, PFLEGER 1954) en aanduiden als purpura pigmentosa chronica (LEVER 1961). De aandoeningen berusten op een chronische ontsteking van de kant der capillairen in de bovenste lagen van het corium, welke tot verhoogde doorlaatbaarheid van de vaatwand leidt en waarvan de oorzaak veelal onbekend blijft. Klinisch worden deze huidbeelden gekenmerkt door puntgrote purpura efflorescenties met neiging tot groepering. Daarnaast kunnen punctiforme teleangiëctasieën en pigmentaties tengevolge van hemosiderine-afzetting op-

treten. Soms overweegt de pigmentatie (M. Schamberg), soms is ook het teleangiëctatische element sterk vertegenwoordigd (purpura Majocchi). Ook worden oppervlakkige, tot schilfering aanleiding gevende, ontstekingsverschijnselen gezien (eczematid-like purpura). Verder komen voor papelvorming (dermatite lichenoides purpurique et pigmentée van Gougerot-Blum) en geringe oppervlakkige atrofische processen (purpura Majocchi).

Enkele nadere kenmerken van deze varianten zijn:

ad 2. Ziekte van Schamberg: meestal uitsluitend aan de onderbenen gelokaliseerd, hoewel in zeldzame gevallen uitbreiding naar de romp kan optreden. De aandoening is langzaam progressief en kan tientallen jaren, soms het hele leven, blijven bestaan.

ad 3. Purpura annularis teleangiëctodes (Majocchi) neemt in de regel een grotere uitbreiding aan n.l. symmetrisch aan benen, armen en ook op de romp. Kenmerkend is de rangschikking van de constituerende elementen (met name purpura en puntvormige teleangiëctasieën) in ringen en guirlandevormige figuren. Verdwijnt meestal spontaan binnen enkele jaren. Soms blijven atrofische vlekjes achter.

Bij beide varianten (ad 2 en ad 3) vindt men niet zelden een verhoogde bloeddruk.

ad 4. Dermatite lichenoides purpurique et pigmentée (Gougerot-Blum 1925). Gelokaliseerd aan de benen, soms met uitbreiding naar de distale delen van de romp, een enkele maal ook aan de armen. In grote gepigmenteerde haarden worden naast purpura-elementen als belangrijkste kenmerk kleine lichenoides papeltjes gezien. De aandoening kan sterk jeuken. In een aantal gevallen van deze groep komt duidelijk een oorzaak naar voren. Deze dienen als toxicodermieën door gebruik van bepaalde broom-ureumderivaten (carbromalum = adaline = diacid) te worden beschouwd (KRUIZINGA 1950). Bij eliminatie hiervan gaat de dermatose in korte tijd terug. Indien geen oorzaak is aan te wijzen, ziet men toch meestal binnen enkele jaren een spontane genezing optreden.

ad 5. Bij de eczematid-like purpura (DOUCAS en KAPETANAKIS 1954) treden epidermale veranderingen met name schilfering, meer op de voorgrond; bij langer bestaan kan soms plaatselijk enige lichenificatie worden gezien. Overigens onderscheidt deze vorm zich niet duidelijk van de andere hierboven genoemde huidbeelden.

Bij histologisch onderzoek van bovengenoemde ziektebeelden worden voornamelijk afwijkingen in de bovenste cutislagen gezien en wel een toename van het aantal capillairen, welke zwelling en soms proliferatie van endotheelcellen tonen. Om deze capillairen bevindt zich een cellig infiltraat, dat hoofdzakelijk uit lymfocyten bestaat. Tevens worden uitgetreden erythrocyten en hemosiderine-pigment gevonden.

b. *Purpura senilis* (BATEMAN)

Deze afwijking wordt voornamelijk bij oude mensen gezien op de onbedekte lichaamsdelen, met name aan handruggen en onderarmen. Soms als petechiën, maar ook grotere bloedingen kunnen worden aangetroffen. Ontstekingsverschijnselen ontbreken geheel. Waarschijnlijk is een elastoides degeneratie van het perivasculaire bindweefsel, waardoor de weefseldruk buiten de vaten vermindert, van primaire betekenis.

Voor de differentiële diagnose zijn eveneens van belang:

B. PURPURA BIJ DYS- EN PARAPROTEÏNEMIEËN

Hoewel deze purpuravormen waarschijnlijk ook op een vaatwandbeschadiging berusten, leek het ons gerechtvaardigd deze hier als een afzonderlijke groep te behandelen.

Onder dysproteïnemie verstaat men een afwijking (veelal een vermeerdering) van een der eiwitfracties van het bloedplasma b.v. een sterke verhoging van het γ -globuline.

Van paraproteïnemie spreekt men bij aanwezigheid in het bloed van „pathologische eiwitten”, welke dus normaliter niet in het serum thuis horen. Zij behoren tot de immunoglobulinen en zijn homogeen van karakter („monoclonaal”). Voorbeelden hiervan zijn pathologische macroglobulinen en sommige cryoglobulinen.

Beiden kunnen aanleiding geven tot het ontstaan van huidbloedinkjes, hoewel het mechanisme hiervan nog weinig duidelijk is. STEFANINI en DAMESHEK (1954-1955) menen, dat binnendringen van de bewuste bloedeiwitten in de vaatwand tot versterkte doorlaatbaarheid aanleiding kan geven.

a. *Purpura hyperglobulinemica van Waldenström (1943)*

Er is hier sprake van een essentiële, primaire hyperglobulinemie door sterke toename van γ -globulinen (doorgaans meer dan 30 % van het totaal eiwit), welke in alle opzichten gelijken op die, welke normaliter in het serum voorkomen. In het papierelektroforese-diagram wordt een hoge, brede, stompe γ -top gezien. BERTHOUD, SCHEIDEGGER en FALLET (1956) toonden met behulp van een immuno-elektroforese-methode aan, dat hier geen pathologische proteïne fracties bijdragen tot vermeerdering van het γ -globulinegehalte van het bloed. Ook het totaal serum eiwitgehalte is toegenomen (8.7 tot 9.8 gr. %); het serum albumine is meestal normaal, soms licht verlaagd.

De bloedbezinkingssnelheid is duidelijk verhoogd. De aandoening, welke vooral bij jongere vrouwen wordt gezien, treedt voornamelijk aan de dag als kleine purpuravlekjes, welke meestal aan de benen, een enkele maal ook wel aan de onderarmen zijn gelokaliseerd. De huidverschijnselen worden door de meeste auteurs beschreven als kleine purpura-elementen, zonder duidelijke ontstekingscomponent. Deze zijn zelden groter dan een linze en de afmetingen variëren van speldeknoopgroot tot 2-4 mm in diameter (HAENSCH 1954; BENDER en GERLACH 1955, FLEISCHMAJER e.m. 1957). Soms zijn ze iets geïnfilteerd, of vlak verheven (HOLUBAR e.m. 1964).

HAMBRICK (1958) meent echter, dat de primaire verandering een erythema-teus-oedemateuze macula is, welke een zeer vluchtig karakter draagt en binnen enkele uren is verdwenen, onder achterlating van purpura-vlekjes. Soortgelijke waarnemingen worden ook door DÖRKEN (1953) vermeld.

De purpura-elementen treden als uitzaaiingen op, bestaan enkele dagen en verdwijnen weer, soms met achterlating van enig (hemosiderine) pigment. In sommige gevallen ontstaat op de lange duur een vrij aanzienlijke vlekke, of ook wel meer diffuse pigmentatie. In een actieve fase, waarvan de duur wisselt van verschillende dagen tot enige maanden en welke gepaard kan gaan met lichte temperatuursverhoging en een branderig gevoel ter plaatse, treden regelmatig nieuwe purpura-elementen op. Daarnaast komen langdurige symptoomvrije intervallen voor. Het ontstaan van de bloedinkjes wordt soms bevorderd door lang staan, inspanning en knellende kleding. Het symptoom van Rumpel-Leede is vaak positief. Slijmvliesbloedingen zijn zeldzaam, hoewel BENDER en GERLACH (1955) zo ook KORTING en BREHM (1956) bloedingen van neus- en mondslijmvlies beschreven. Soms gaan de huidverschijnselen met gewrichtspijnen en/of -zwellingen, die voornamelijk aan de enkelgewrichten gelokaliseerd zijn, gepaard.

De aandoening kan jaren duren. Zo beschreven WALDENSTRÖM (1952) en DÖRKEN (1953) beiden een geval, waarbij de afwijking reeds 15 jaar resp. 20 jaar bestond. In wezen is de afwijking goedaardig en de algemene gezondheidstoestand blijft veelal onaangetast. Bij algemeen lichamelijk onderzoek zijn zelden duidelijke afwijkingen gevonden. Met name ontbreken aanknopingspunten voor andere ziekten, welke tot veranderingen in de bloedeiwitten en tot sterke verhoging van de BSE aanleiding geven zoals levercirrose, chronische polyarthritis rheumatica etc. In enkele gevallen bestond splenomegalie (SCHMENGLER en ESSER 1952, WALDENSTRÖM 1952). MIELKE (1953) noemt gegeneraliseerde lymfklierzwellen. Er zijn een aantal gevallen beschreven die met zwelling van speekselklieren en/of andere symptomen van het sicca-syndroom van Sjögren gepaard gingen. (KAY en ROBERTSON 1955, LE POOLE 1958, FOGEL 1959, GOLTZ en GOOD 1961).

Bij laboratoriumonderzoek vindt men vaak een normochrome anemie, soms een lichte leukopenie maar geen duidelijke stoornissen in het stollingsmechanisme. Sommige auteurs vinden in het beenmerg toename van (lymfoïde) reticulocellen, soms ook van plasmacellen, welke kristalachtige (eiwit) insluitsels in kernen en cytoplasma tonen (HORSTER 1950). Toch schijnen duidelijke beenmergveranderingen zeldzaam te zijn.

Histologisch onderzoek van de purpura-elementen wordt in het algemeen bij de tot nu toe beschreven patiënten slechts summier vermeld. DÖRKEN (1953) noemt perivasculaire infiltraten rond kleine cutane vaten, merendeels uit polynucleaire leukocyten

opgebouwd, met daarnaast histiocyten, eosinofiele leukocyten en uitgetreden rode bloedlichaampjes. FLEISCHMAJER e.m. (1957) vonden perivasculaire infiltraten in de cutis, bestaande uit lymfocyten, histiocyten, polynucleaire leukocyten, uitgetreden erythrocyten en vrij veel plasmacellen. HAMBRICK (1958) noemt soortgelijke veranderingen; naast endotheelproliferatie van vele kleine vaatjes, zag hij necrose van een deel van de wand van een wat grotere arteriole, waardoor een ruptuur was ontstaan met uittreden van vele erythrocyten in de omgevende dermis.

RUITER (1958) beschreef in een geval van LE POOLE afwijkingen aan kleine vaatjes in de bovenste cutislagen. De wanden van deze vaatjes waren verbreed en oedemateus, de endotheelcellen soms gezwollen. Er waren perivasculaire infiltraatjes, voornamelijk opgebouwd uit lymfocyten, enkele histiocyten, terwijl plaatselijk segmentkernige leukocyten en een enkele eosinofiele leukocyt werden aangetroffen.

Over de pathogenese van de huidbloedinkjes bij purpura hyperglobulinemica Waldenström heerst geen eenstemmigheid. Velen menen een hoofdzakelijk fysisch-mechanische ontstaanswijze te moeten aannemen. (HAMBRICK 1958). Stasis van bloed, dat een verhoogde viscositeit bezit als gevolg van de hypergammaglobulinemie, zou van primair belang zijn.

KORTING en BREHM (1956) vonden bij hun patiënt met hyperglobulinemische purpura in kleine vaten eiwitneerslagen. Ook rouleauxvorming van erythrocyten, waarop FLEISCHMAJER (1957) wijst, kan in dit verband van betekenis zijn. Door deze factoren zou vaatwandbeschadiging kunnen optreden met uittreden van erythrocyten en secundair hieraan ontstekingsverschijnselen. Door anderen wordt een zich in of aan de vaatwand afspelende antigeen-antilichaamreactie als primair beschouwd (SCHMENGELER en ESSER 1952, DÖRKEN 1953), al blijft de aard van het antigeen voorlopig onbekend.

De dysproteïnemie wordt door een aantal auteurs verklaard als reactie van het reticulo-endotheliale systeem op chronisch inwerkende immuniiserende noxen (vgl. virustheorie van Waldenström), waardoor stimulering van de antilichaamproductie met verhoging van het serum γ -globuline.

Sommige auteurs (DÖRKEN 1953, JADASSOHN 1955, MÜLLER 1958, HOLUBAR 1964 e.m.) zien tenslotte in de purpura Waldenström een variant van purpura Henoch-Schoenlein (= hemorragisch type van a.(v.)a.c.s.) of nemen een nauwe verwantschap tussen beide aandoeningen aan (P. MIESCHER 1957). Zo spreken KORTING en ADAM (1955) van Schoenleinse purpura, type Waldenström. Bewijzen hiervoor zijn moeilijk te brengen. Uit de verschillende publikaties over purpura Waldenström krijgt men wel de indruk, dat er enig klinisch onderscheid tussen dit ziektebeeld en Schoenleinse purpura bestaat. De meeste auteurs leggen de nadruk op de geringe grootte der purpura-elementen bij het door Waldenström beschreven type, waarbij bovendien nauwelijks een ontstekingscomponent te onderkennen valt. Ook is het huidbeeld bij deze gevallen veel monotoner dan bij de hemorragische variant van a.(v.)a.c.s. Tevens tonen volgens onze ervaringen de histologische veranderingen niet die intensiteit zoals deze

meestal bij purpura Henoch-Schoenlein wordt gezien. Zo is het perivasculaire ontstekingsinfiltraat, dat meer gemengd van samenstelling is, in de regel geringer en beperkt zich doorgaans tot de naaste omgeving van de aangetaste bloedvaatjes. Fibrinoïde vaatwandveranderingen bij purpura Waldenström zijn voorzover ons bekend niet beschreven.

Veeleer lijkt het ons waarschijnlijk, dat verschillende gevallen van purpura Henoch-Schoenlein (= hemorragisch type van a.(v.)a.c.s.), met name bij die patiënten, waarbij een betrekkelijk hoog γ -globuline werd gevonden, als purpura hyperglobulinemica Waldenström zijn gepubliceerd.

Naast deze „essentiële” vorm van de Waldenströmse purpura onderscheidt men wel een symptomatische purpura hyperglobulinemica, zoals bij levercirrose, diabetes mellitus, sarcoïdosis, lupus erythematodes disseminatis, endocarditis lenta, chronische reumatoïde polyarthritis etc. De purpura-efflorescenties zouden hierbij in het algemeen groter zijn en het recidiverende karakter minder uitgesproken. Ook zou hier een duidelijke voorkeurslokalisatie aan de benen niet worden gezien (HAMBRICK 1958). Bij deze vormen vindt men nog al eens stoornissen in het stollingsmechanisme.

b. *Purpura cryoglobulinemica* (LERNER en WATSON 1947).

Van cryoglobulinemie spreekt men als zich in het bloedplasma een eiwit bevindt, dat de eigenschap bezit bij afkoeling (bij $\pm 5^{\circ}\text{C}$, soms echter reeds bij 35°) uit te vlokken dan wel gelvormig van het serum te geven. Deze veranderingen kunnen door verwarming weer ongedaan worden gemaakt.

De groep dezer cryoglobulinen is zeer heterogeen. Sommige behoren, wat hun overige eigenschappen betreft, tot de normale immuun- γ -globulinen. Andere zijn echte „paraproteïnen” en onderscheiden zich door een aparte top in het elektroforese-diagram. Soms hebben ze bovendien een hoog moleculair gewicht. Men spreekt dan wel van cryomacroglobulinen (VAN DOMMELEN 1958). Naast een symptomatische cryoglobulinemie wordt wel een essentiële vorm onderscheiden (STEINHARDT en FISCHER 1955).

Symptomatisch vindt men cryoglobuline bij talrijke inwendige ziekten als levercirrose, z.g. collagenosen (reumatoïde artritis, acute lupus erythematosus, periarteriitis nodosa), M. Besnier-Boeck, endocarditis lenta. Verder soms bij multiële myelomen, leukemieën (met name chronische lymfatische leukemie en de plasmacellen-leukemie) en ook wel bij de macroglobulinemie van Waldenström (bij deze aandoeningen hebben de cryoglobulinen het karakter van „paraproteïnen”). De concentratie in het plasma is meestal niet hoog en vaak geven ze geen symptomen. Bij de laatstgenoemde aandoeningen echter (multiële myelomen, sommige leukemieën en de macroglobulinemie van Waldenström) alsook bij de z.g. essentiële

cryoglobulinemie kan men hogere concentraties vinden en hierbij kunnen dan ook huidafwijkingen optreden. Als huidverschijnselen, welke zich voornamelijk bij sterkere afkoeling, met name aan de acren, manifesteren, worden genoemd:

1. Symptomen als bij de ziekte van Raynaud, waarbij tenslotte zelfs gangreen kan optreden.
2. Purpura (purpura cryoglobulinemica). NAGELSMIT, MANDEMA e.m. (1961) zagen kleine purpura-elementen, variërend van speldepunt-grote petechiën tot miliumgrote soms licht verheven efflorescenties, welke na enkele dagen onder achterlating van een lichte pigmentatie verdwenen. FELDAKER e.m. (1956) zagen naast grotere hemorragische elementen met een diameter tot 3 cm ook erythemateus-urticariële vlekken, waarin spoedig purpura ontstonden. Ook NÖDL (1960) zag grotere hemorragische laesies, welke ten dele bulleus werden (onderbenen) en waaruit zich oppervlakkige ulcera ontwikkelden. Dit verschijnsel is bij cryoglobulinemie ook door andere auteurs beschreven (FOLEY e.m. 1961, BLANK 1962, ELLIS 1964). In het algemeen worden de bloedinkjes vooral aan de benen, soms ook wel aan de handruggen en in het gelaat (neus, wangen, oren; NÖDL 1960) gezien. Ook slijmvliesbloedingen kunnen optreden (neus-gingiva).
3. Afwijkingen, die aan koude urticaria doen denken.
4. Merkwaardige, vlekig-cyanotische huidverkleuringen, gelijkend op cutis marmorata of livedo reticularis.

De huidverschijnselen kunnen gepaard gaan met gewrichtsklachten. De bloedbezinking is bij deze patiënten bij 37° veel hoger dan bij kamertemperatuur. In bloeditstrijkjes vindt men nog al eens rouleauxvorming van erythrocyten.

Bij het reeds geciteerde geval van Nagelsmit, Mandema e.m., dat overigens een enigszins ongewoon aspect toonde, verrichtte Ruiter histologisch onderzoek bij de hierbij aangetroffen purpura-elementen.

Het betrof hier een vrouw van 38 jaar, bij wie sinds 5 jaar regelmatig aan de benen purpuravlekjes optraden. Naast huidafwijkingen werden vluchtige recidiverende gewrichtsklachten en nefritisverschijnselen gevonden. Ook waren verschijnselen van de ziekte van Raynaud aanwezig.

De aantoonbare hoeveelheid cryoglobuline was matig. Dit toonde merkwaardigerwijze tevens eigenschappen van een macroglobuline, hoewel het ziektebeeld niet in dat van de primaire macroglobulinemie van Waldenström paste. Anderzijds was het ook niet geheel gerechtvaardigd hier van een essentiële cryoglobulinemie te spreken, daar het hierbij voorkomende cryoglobuline, althans bij de tot nu toe beschreven gevallen, een normale sedimentatieconstante heeft. Mandema wees er op, dat in dit geval mogelijk sprake geweest is van „reactieve cryo-macroglobulinen” gevormd door

het reticulo-endotheliale systeem, als reactie op inwerking van een bepaalde noxe (antigeen?).

De bij de huidlaesies aangetroffen microscopische afwijkingen bevonden zich voornamelijk aan kleine bloedvaten en capillairen in het corium. Perivascularair werden infiltraten aangetroffen, bestaande uit een wisselend aantal leukocyten, eosinofielen, rondcellen en histiocytair elementen, waartussen rode bloedlichaampjes. Het vaatendotheel was sterk gezwollen en de vaatwand duidelijk verbreed door een zich hierin bevindende bandvormige homogene substantie, welke zich met hematoxyline-eosine transparant bruin kleurde en PAS-positief bleek te zijn. Een kleuring op fibrine/fibrinogeen volgens de MPAH techniek viel negatief uit. In de lumina van vele vaatjes werden zwak PAS-positieve eiwitprecipitaten aangetroffen tezamen met samengeklonterde erythrocyten.

Verwant hiermee lijkt een geval van cryoglobulinemie, dat door ELLIS (1964) werd beschreven. Het ging hier om een vrouw van 50 jaar, bij wie sedert een 5-tal jaren recidiverende, erythemaatous-hemorragische, soms enigszins geïnfilteerde vlekjes aan de onderbenen optraden, welke ten dele conflueerden en hier en daar een lichte schilfering toonden. Ze verdwenen onder achterlating van pigment. Daarnaast ontstonden na verloop van tijd in het aangetaste gebied verschillende kleine oppervlakkige ulcera.

Naast deze huidafwijkingen bestonden verschijnselen van chronische nefritis. Bij onderzoek werd een matige hoeveelheid cryoglobuline gevonden, dat ook hier de eigenschappen van een macroglobuline bleek te bezitten (cryo-macroglobulinen). Bij histologisch onderzoek van de purpura-elementen werden in de cutis talrijke verwijde capillairen gezien, gevuld met een homogene eosinofiele substantie en omgeven door enig voornamelijk lymfocytair infiltraat, waarin ook een aantal plasmacellen voorkwamen, welke PAS-positief materiaal bleken te bevatten. Met behulp van een nierbiopsie werd ook homogeen eosinofiel materiaal in de lumina der glomeruluscapillairen en in kleine niervaatjes aangetoond.

Eiwitneerslagen in de kleine huidvaten van de cutis als boven beschreven worden eveneens vermeld door DOMZ en FEIGIN (1957), POWERS (1958) en NÖDL (1960). Het ging hier in alle gevallen om een essentiële cryoglobulinemie.

Wat de pathogenese der vaatlaesies betreft meent NÖDL (1960), dat als gevolg van afzetting van pathologisch eiwit tegen de endotheelbekleding der capillairen permeabiliteitsstoornissen optreden en dientengevolge bloedinkjes ontstaan. Men neemt wel aan dat niet alleen de overige huidafwijkingen maar ook de Raynaud-achtige verschijnselen ten dele door verstopping van vaatjes door intravasale cryoglobulineprecipitaten met aggregaten van rode bloedcellen worden veroorzaakt.

c. *Macroglobulinemie van Waldenström (1944).*

Hierbij bevindt zich in het bloedplasma een pathologisch eiwit met zeer hoog moleculairgewicht. Absolute zekerheid omtrent de diagnose geeft hier alleen een onderzoek met de ultracentrifuge, waarbij dit eiwit een sedimentatieconstante blijkt te hebben, die hoger ligt dan 15 Svedberg-eenheden. Bij deze patiënten wordt in het beenmerg een diffuse woekering

gezien van lymfoïde en/of plasmacellulaire reticulumcellen, welke mogelijk verantwoordelijk zijn voor de vorming van het abnormale eiwit.

De aandoening, welke langzaam progressief verloopt, wordt vooral bij oudere mannen gezien. Naast vermoeidheid, vermagering, matige lymfklierzwellings en heptosplenomegalie bestaat een hemorragische diathese, tot uiting komende in slijmvliesbloedinkjes (tandvles, neus) en bloedingen in het centraal zenuwstelsel, binnenoor en retina. Huidbloedinkjes („purpura macroglobulinemica”) zijn echter zeldzaam, zodat de macroglobulinemie van Waldenström in de differentiaaldiagnose van a.(v.)a.c.s. van minder belang is.

Samenvattend kan omtrent de dys- en paraproteïnemische purpura-vormen worden gezegd, dat, hoewel met name cryoglobulinemische purpura en purpura hyperglobulinemica in klinisch opzicht een zekere gelijkenis kunnen tonen met de huidverschijnselen, die bij a.(v.)a.c.s., in het bijzonder bij het hemorragisch type, worden aangetroffen, een onderscheiding dezer ziektebeelden in de regel niet moeilijk zal blijken te zijn. Vooral het onderzoek der bloedeiwitten en mogelijk het histologisch onderzoek – dat tot nu toe betrekkelijk zelden verricht is – zullen hierbij uitsluitsel kunnen geven.

Bij het merendeel van de door ons onderzochte patiënten met a.(v.)a.c.s. werd een onderzoek ingesteld naar het voorkomen van cryo- en macroglobulinen. Hierbij werden steeds negatieve uitkomsten gevonden (met uitzondering van pat. 10, bij wie enige malen een lichte cryoglobulinemie werd gezien). Wat het γ -globuline betreft, dit bleek in de meeste gevallen van a.(v.)a.c.s. weliswaar vermeerderd te zijn, doch hier kon – in tegenstelling tot de purpura hyperglobulinemica van Waldenström – in het algemeen slechts van een matige verhoging worden gesproken. Ook bleef hier – in tegenstelling tot genoemde purpuravorm – het totaal serum eiwit steeds binnen de normale grenzen.

Ook moet bij de differentiële diagnose rekening worden gehouden met huidverschijnselen, welke kunnen optreden bij ziektebeelden, samengevat onder de benaming:

C. ANGITIS NECROTICANS.

In het eerste hoofdstuk zijn reeds enige van deze angitisvormen, in het bijzonder wat de pathologische anatomie en de histopathologie betreft, vermeld. Het is, hoewel dit nog niet voldoende gewaardeerd wordt, langzamerhand duidelijk geworden, dat voorzover deze angitiden met

huidafwijkingen gepaard gaan, het microscopisch onderzoek van huidbiopsieën voor diagnose en differentiële diagnose van niet te onderschatten belang is. Voorzover het de histopathologie van de gegeneraliseerde c.q. cutane vorm van periarteriitis nodosa en de hypersensitivity angiitis betreft, menen wij met een verwijzing naar hoofdstuk I te kunnen volstaan. In het onderstaande zal, wat de differentiële diagnose ten opzichte van a.(v.)a.c.s. aangaat, voornamelijk sprake zijn van de klinische huidafwijkingen, zoals deze bij de verschillende vormen van angiitis necroticans worden aangetroffen. Op die ziektebeelden, die in het eerste hoofdstuk niet ter sprake zijn gekomen, zal iets uitvoeriger worden ingegaan.

Een belangrijk verschil tussen gegeneraliseerde necrotiserende angiïtiden en a.(v.)a.c.s. is vooral, dat het bij de eerstgenoemde ziektebeelden om patiënten gaat, die, in tegenstelling met patiënten met a.(v.)a.c.s. waarbij de algemene toestand meestal goed is, als regel ernstig ziek zijn. Ook vindt men bij de gegeneraliseerde necrotiserende angiïtiden, waartoe dus ook de klassieke vorm van periarteriitis nodosa moet worden gerekend, polyorganische laesies. Dit in tegenstelling tot a.(v.)a.c.s., waarbij interne afwijkingen, afgezien van de soms bij het hemorragische type voorkomende bloedingen (nieren en maag-darmkanaal), nauwelijks op de voorgrond treden of geheel ontbreken.

Voor de huidafwijkingen bij het oorspronkelijk beschreven type van *periarteriitis nodosa* zijn subcutane knobbeltjes het meest karakteristiek. Deze corresponderen met de omschreven vaatprocessen der voornamelijk in de subcutis gesitueerde middelgrote arteriën. Weliswaar zijn bij ziektebeelden, die als periarteriitis nodosa werden gepubliceerd, ook oppervlakkige laesies in de vorm van purpura etc. beschreven doch in de regel betrof het hier gevallen, die men thans beter als hypersensitivity angiitis kan beschouwen.

Bij de *hypersensitivity angiitis*, eveneens een ernstig ziektebeeld, bestaan de meest karakteristieke huidveranderingen uit merendeels vrij uitgebreide weinig diep gaande hemorragische infiltraten en oppervlakkige hemorragische ulcera, die gedissemineerd voor kunnen komen en soms worden begeleid door oppervlakkige huidveranderingen van een meer vluchtig karakter. Deze laatste kunnen gelijkenis tonen met die, welke bij a.(v.)a.c.s. worden gezien, maar het gelijktijdig voorhanden zijn van relatief diepere laesies, waaronder de hemorragische infiltraten en hemorragische ulcera moeten worden gerekend, sluit deze diagnose tezamen met de ernstige toestand van de patiënt uit. In hoofdstuk I werd reeds gezegd, dat de in de

dermatologische literatuur vermelde gevallen, met name wat ernst en verloop aangaat, van het oorspronkelijke door Zeek beschreven ziektebeeld af kunnen wijken.

RUTTER (1959) heeft getracht na te gaan in hoeverre de in de dermatologische literatuur gepubliceerde gevallen van periarteriitis nodosa tot het klassieke type dan wel tot de hypersensitivity angiitis moeten worden gerekend. Hij stelde als voornaamste criterium voor de diagnose periarteriitis nodosa van het klassieke type, dat de huidveranderingen (cutaan-subcutane noduli, bij uitzondering subcutane bloedingen) een afspiegeling moesten zijn van de omschreven pathologische processen aan de middel-grote in de subcutis verlopende arteriën van het musculuze type. De beoordeling van het een en ander werd sterk bemoeilijkt door de onvolledigheid van de in de verschillende publikaties beschikbare gegevens. Niettemin meent hij enkele gevallen als klassieke vormen van periarteriitis nodosa te kunnen identificeren o.m. van G. FREUND (1899), SPIEGEL (1936), HARRIS, LYNCH en O'HARA (1939), welke auteurs als huidafwijkingen voornamelijk subcutane knobbeltjes noemen. Ook behoort z.i. hiertoe een door F. FREUND in 1926 beschreven geval, waarbij huidverschijnselen van een ander karakter werden gezien: met regelmatige tussenpozen ontstonden hier symmetrisch betrekkelijk uitgebreide bloedingen, zowel subcutaan („cutane apoplexie”) alsook in het parenchym van de mammae; deze gingen later in hemorragische necrosen over. De bloedingen zouden hun directe oorzaak vinden in een ruptuur van aneurismatisch veranderde arteriën.

Ziektebeelden, welke onder de benaming periarteriitis nodosa waren gepubliceerd, maar zijns inziens dicht bij de hypersensitivity angiitis staan, zijn beschreven door LÖHE en ROSENFELD (1931), KETRON en BERNSTEIN (1939), MELCZER en VENKEI (1947; 3 van de 5 gevallen). In verschillende soortgelijke gevallen leek een geneesmiddelen-overgevoeligheid een hoofdrol te spelen: KORTING (1955, na herhaalde antitetanus-seruminjecties), LANGHOF (1956, in aansluiting aan barbituurzuurderivaten) en een geval van MATRAS (1961), waarbij de aandoening na herhaalde cobratoxine-injecties ontstond. In al deze gevallen stonden klinisch als verschijnselen van de kant van de huid betrekkelijk oppervlakkige hemorragische infiltraten en hemorragisch (-necrotische) ulcera op de voorgrond.

Ook de differentiële diagnose ten opzichte van het *cutane type van periarteriitis nodosa* levert geen moeilijkheden op. De cutane-subcutane infiltraten en knobbels zo ook de ulcera, die hieruit kunnen ontstaan, worden bij a.(v.)a.c.s. niet aangetroffen. G. MIESCHER (1946) beschrijft bij één van zijn gevallen papuleuze en erythema multiforme-achtige huidverschijnselen, maar deze zijn wat de diagnose betreft van secundaire betekenis.

Evenmin behoeft de differentiële diagnose ten opzichte van de door CHURG en STRAUSS (1951) beschreven *allergische granulomatosis* (allergische granulomateuze angiitis) moeilijkheden op te leveren. Dit ziektebeeld wordt ondermeer gekenmerkt door astmatische verschijnselen, koorts en bloed-eosinofilie. Er kunnen ook huidverschijnselen worden aangetroffen n.l. subcutane knobbeltjes, erythema multiforme-achtige afwijkingen en purpura, vaak met een urticariële component. Bij microscopisch onderzoek van de oppervlakkige huidlaesies tonen cutane arteriolen en venulae

fibrinoïde vaatwandnecrose naast vasculaire en perivasculaire infiltraten, opgebouwd uit eosinofiele leukocyten en neutrofiële leukocyten met veel kernverval, in mindere mate ook uit lymfocyten en histiocyttaire elementen; microscopische beelden, die derhalve een opvallende gelijkenis tonen met die, welke bij a.(v.)a.c.s. worden gevonden. Opmerkelijk is, met name bij de nodeuze in de subcutis gelegen elementen, het voorkomen van buiten de vaten gelegen granulomen, met vaak in het centrum fibrinoïde necrose. Soortgelijke histopathologische veranderingen worden ook in inwendige organen gezien.

RUITER (1954) beschreef een geval bij een vrouw van 55 jaar, waarbij de diagnose aan de hand van een huidbiopsie tijdens het leven kon worden gesteld. Naast longafwijkingen werden erythemateuze vlekken en vlakke cutaan-subcutane noduli, de laatste vooral aan de onderbenen, waargenomen. Histopathologisch onderzoek van een nodulair element bracht o.m. de karakteristieke vaak in het centrum fibrinoïde necrose tonende granulomen aan de dag.

Tenslotte moeten huidverschijnselen worden genoemd, die bij de *granulomatosis* van WEGENER (1939) voor kunnen komen. Deze huidafwijkingen, welke in \pm de helft van de gevallen zouden optreden (DE OREO 1960) en in een niet onbelangrijk deel van de gevallen het eerste ziekteverschijnsel vormen (REED e.m. 1963), zijn van dermatologisch standpunt gezien in het algemeen onvoldoende beschreven. Genoemd worden papulo-necrotische efflorescenties (LE POOLE 1958), purpura, pyoderma gangraenosum-achtige beelden (REED 1963) en subcutane nodi, welke soms ulcereren. Bij histologisch onderzoek worden necrotiserende angiitiden van middelgrote arteriën en venae gezien, gelegen in subcutis of aan de cutis-subcutisgrens. De ernstige algemene verschijnselen met als voornaamste kenmerken granulomateuze, necrotiserende laesies in de bovenste luchtwegen (met name neus en bijholten), granulomateuze ontstekingsprocessen in de longen en nierafwijkingen (focale glomerulitis) maken de differentiële diagnose ten opzicht van a.(v.)a.c.s. niet moeilijk.

D. PAPULO-NECROTISCHE TUBERCULIDEN.

Als laatste komen bij de differentiële diagnose, in het bijzonder ten opzichte van het papulo-necrotische type van a.(v.)a.c.s., de papulo-necrotische tuberculiden in aanmerking. Dit ziektebeeld toont eveneens een remitterend beeld, waarbij bij voorkeur de extremiteiten zijn aangetast. De afzonderlijke laesies tonen een meer livide kleur en genezen langzamer. In de meeste gevallen komt het tot centrale pustelvorming, waaraan oppervlakkige ulceratie zich aansluit. Bij twijfel geeft het microscopisch onderzoek uitsluitsel.

HOOFDSTUK VI

Over de aetio-pathogenese van arteriolitis (vasculitis) „allergica” cutis superficialis.

Terwille van de overzichtelijkheid komt het ons gewenst voor aetiologie en pathogenese afzonderlijk te behandelen.

Vooropgesteld zij, dat onze kennis over dit onderwerp nog vele lacunes toont. Met het oog op de probleemstelling leek het ons niettemin gewenst, op de hiermee annex zijnde vragen uitvoeriger in te gaan, dan de eindconclusies op het eerste gezicht schijnen te rechtvaardigen.

Vooruitlopend op dat, wat over de ontstaanswijze zal worden gezegd, kan worden opgemerkt, dat de meeste auteurs hierbij een allergisch of verwant proces aannemen. Het is van belang er thans reeds op te wijzen, dat naar alle waarschijnlijkheid oorzaak en ontstaanswijze bij alle klinische varianten als identiek dienen te worden beschouwd. Bij deze opvatting, die het eerst door Ruiter op grond van zijn concept naar voren werd gebracht, sloot zich o.a. in principe ook G. MIESCHER (1957) aan.

Aetiologie.

Hoewel omtrent de oorzaak der ter discussie staande vasculitiden nog verschillende punten onopgehelderd zijn, wordt in het algemeen aan

- A. bacteriën of bacterieproducten
- B. medicamenten en in mindere mate aan
- C. voedingsmiddelen

een oorzakelijke betekenis toegekend. Daarnaast zijn nog enkele ongewone oorzaken beschreven, waarvoor later nog enige aandacht zal worden gevraagd. Alvorens tot de bespreking van onze eigen bevindingen over te gaan zullen kort enige publicaties worden genoemd, waarin gevallen worden vermeld, die op grond van het verrichte klinisch, laboratorium- en histologisch onderzoek in elk opzicht tot de groep der arteriolitis (vasculitis) „allergica” cutis superficialis blijken te behoren en waarin met name ook aan oorzakelijke aspecten aandacht is besteed. In aansluiting hieraan zullen de eigen bevindingen worden geanalyseerd. Vervolgens zal worden nagegaan in hoeverre mededelingen uit de literatuur met betrekking

tot ziektebeelden, die tot de arteriolitisgroep kunnen worden gerekend doch veelal onder andere benamingen zijn gepubliceerd, steun aan de getrokken conclusies kunnen geven.

A. BACTERIËN OF BACTERIEPRODUKTEN.

In 1946 stelde G. MIESCHER uitgaande van het histopathologisch substraat der huidlaesies en naar aanleiding van een verhandeling over het cutane type van periarteriitis nodosa het begrip leukoklastisch microbide op. De tot deze groep te rekenen huidrupties bleken later identiek aan het hemorragisch c.q. maculo-hemorragisch type der a.(v.)a.c.s. te zijn. Zoals reeds eerder vermeld, staat deze klinische variant zeer dicht bij de z.g. purpura van Schoenlein c.q. Henoch-Schoenlein. Miescher beschreef in het genoemde artikel de ziektegeschiedenis van een patiënt van 33 jaar, waarbij hem in het bijzonder de microscopische laesies der kleine huidvaten opvielen. Deze vaatlaesies waren voor hem aanleiding om van leukoklastische microbiden te spreken. De betekenis van het tweede lid dezer nieuwe benaming wijst er op, dat de genoemde auteur een bacteriële oorsprong der huidveranderingen meende te moeten aannemen, waarbij de uitgangside bovendien betrekking heeft op het zijns inziens (allergische) karakter der weefselreacties. In het betreffende geval was een acute tonsillitis aan de huidrupties voorafgegaan. Uit een keelafstrijk van de patiënt werden hemolytische streptococci gekweekt. Een intracutane test met een „bouillonextract” van het betreffende microorganisme gaf een positieve hemorragische huidreactie. Na tonsillectomie traden aanvankelijk nog enkele recidieven op doch deze toonden een sterk verminderde intensiteit en kort daarna bleven verdere huidverschijnselen achterwege. Miescher, die later nog verschillende van dergelijke gevallen beschreef, beschouwde de bij dit ziektebeeld optredende erupties als hematogene vanuit een bacterieel focus voortkomende allergische strooireacties van de kant der huid („microbiden”). Niet alleen bacteriën maar ook bacterieproducten zouden voor deze huidreactie verantwoordelijk kunnen zijn. In tegenstelling tot Rutter, in het door hem ingevoerde concept, besteedde Miescher weinig aandacht aan de klinische aspecten der verschillende huidbeelden bij zijn gevallen doch beperkte zich vrijwel uitsluitend tot het histopathologisch substraat.

RUTTER (1948) kwam onafhankelijk van Miescher en naar aanleiding van een klinisch enigszins afwijkend geval (in hoofdstuk IV als afzonderlijke variant van a.(v.)a.c.s. uitvoeriger beschreven) wat de aetio-pathogenese

betreft tot eenzelfde conclusie. Het is hier, dat hij voor het eerst de benaming arteriolitis „allergica” cutis gebruikte, waaraan later het bijvoegsel „superficialis” werd toegevoegd. Het betrof een patiënt van 41 jaar, bij wie gedurende 20 jaar jaarlijks enkele malen huidrupties van een beperkte duur plachten op te treden en waarbij de huidlaesies microscopische vaatveranderingen toonden, welke thans als karakteristiek voor de groep der a.(v.)a.c.s. gelden. Keelklachten gingen als regel aan het ontstaan van een nieuwe huidruptie vooraf. Uit een keelafstrijk werden bij herhaling β -hemolytische streptococci gekweekt. Na tonsillectomie bleef de patiënt 11 jaren klachten vrij. Nog eenmaal traden huidverschijnselen op en wel volgend op een nasofaryngitis. In de hierop volgende jaren beschreef RUITER in talrijke publikaties (1952–1953–1955–1957–1963) verschillende zijns inziens met deze patiënt verwante gevallen, die wat de huidbeelden betreft onderling weliswaar dikwijls aanmerkelijk verschilden, doch waarvan hij de onderlinge saamhorigheid aantoonde en voorzover mogelijk aetiologie en pathogenese nader preciseerde. Zo definieerde hij niet alleen de huidbeelden en hun klinische varianten, maar maakte ook een begin met het systematisch onderzoek naar de betekenis van focale infecten. Voorts besteedde hij aandacht aan de bacteriologische en serologische bevindingen bij zijn patiënten. Hij herkende de z.g. reumatische purpura als een vorm van cutane „allergische” arteriolitis en onderzocht, uitgaande van het histopathologisch substraat der huidlaesies, een klinisch sterk afwijkende vorm, die hij later als polymorf-nodulaire variant zou aanduiden. Voordien had hij reeds kliniek en histopathologie van een vrij zeldzaam voorkomend papulo-necrotisch type vastgelegd. In een publikatie verschenen in 1957, waarin een groter aantal patiënten werden beschreven en waarbij alle klinische varianten vertegenwoordigd waren, deelde hij de uitkomsten van een gericht onderzoek dezer gevallen mede. Ook had hij tevoren de aandacht gevestigd op de mogelijke rol van medicamenten bij het ontstaan dezer erupties.

In de loop der tijd zijn zowel meerdere casuïstische mededelingen als enkele publikaties van grotere omvang verschenen, waarin de door bovengenoemde auteurs voor het eerst verdedigde opvattingen omtrent aetiologie en pathogenese worden gedeeld. Ter nadere verduidelijking van de problematiek en wel in het bijzonder van die, welke betrekking heeft op de betekenis van microorganismen bij de genese der ter discussie staande cutane syndromen lijkt het de moeite waard hier een aantal dezer publikaties kort mee te delen. Hierbij moet worden opgemerkt, dat twee van de vier door Ruiter opgestelde klinische varianten waarschijnlijk reeds

onder andere benamingen in de literatuur als afzonderlijke ziektebeelden bekend waren. Ziektebeelden als purpura Henoch-Schoenlein, purpura rheumatica en leukoklastische microbiden bleken mede op grond van het concept a.(v.)a.c.s. vrijwel identiek met het hemorragische c.q. maculo-hemorragische type van deze groep van cutane syndromen te zijn. De polymorf-nodulaire variant van a.(v.)a.c.s. is waarschijnlijk verwant met de z.g. *maladie trisymptomatique* van Gougerot, hoewel dit laatste een vrij vaag omschreven ziektebeeld blijft (zie hoofdstuk III). In dit hoofdstuk zullen in het vervolg bij het citeren van gegevens uit de literatuur voor de betreffende gevallen de benamingen worden gebruikt, waaronder deze destijds gepubliceerd zijn. Hierbij wordt stilzwijgend als bekend verondersteld, dat deze aan de twee bovengenoemde klinische varianten van a.(v.)a.c.s. identiek zijn.

STORCK (1951), een leerling van G. Miescher, verzamelde een 14-tal patiënten met leukoklastische microbiden. Hij vond in vrijwel alle gevallen aanknopingspunten voor een voorafgaand en in vele gevallen ook na het optreden der huidverschijnselen nog aanwezig gelokaliseerd infect. Als zodanig kwamen in aanmerking: chronische of acute tonsillitis, (tracheo-) bronchitis, acute gastro-enteritis, tandwortelgranulomen, pleura empyeem, secundair geïnfecteerde Monaldiholte en recidiverende erysipelas. Ook gelokaliseerde infecties der huid schenen als zodanig in aanmerking te kunnen komen zoals microbiële eczemen, *ulcera crures* etc. (STORCK 1955). Als microörganismen werden uit de betreffende infectiehaarden voornamelijk staphylococcen, pyogene streptococcen en *E. coli* gekweekt. Storck meende ook op grond van de uitkomsten van intracutane tests met bacteriefiltraten van microörganismen afkomstig uit de aanwezige infecten, waarbij positieve, niet zelden hemorragische huidreacties werden gezien, een verband tussen de huidverschijnselen en de bestaande lokale infectie te moeten aannemen.

P. MIESCHER, internist en immuno-patholoog, sloot zich (1956-1957) wat betreft de aetio-pathogenese van cutane allergische vasculitiden geheel bij het standpunt van G. Miescher, Ruiter en Storck aan. In een verhandeling (1957) over 11 patiënten, alle volwassenen, met „bacterieel-allergische vasculitiden” (in welke benaming zijn opvatting over de aetio-pathogenese van deze groep van aandoeningen dus reeds tot uiting komt), konden in een grote meerderheid der gevallen gelokaliseerde infecten worden aangetoond, zoals sinusitis, tonsillitis, tandwortelgranulomen, pyorrhoea alveolaris, geïnfecteerde bronchiëctasieën, cystitis, cholecystitis en een periap-

pendiculaire infiltraat met in aansluiting hieraan een buikwandflegmone. De aangetroffen huidbeelden deden volgens de auteur het meest aan purpura Schoenlein c.q. Henoch-Schoenlein denken. Ook gebruikte hij in zijn publicaties wel de benaming leukoklastische microbiden. Blijkbaar betrof het in hoofdzaak gevallen van het hemorragische type van a.(v.)a.c.s. Het causale verband tussen de huidverschijnselen – een zeer enkele maal gepaard met inwendige afwijkingen – en het gevonden infect leek soms evident. Zo trad bij een patiënt van 30 jaar met sinds twee jaren bestaande recidiverende huidverschijnselen, genezing op na verwijdering van multiple tandwortelgranulomen. Bovendien gaf iedere extractie aanleiding tot opflikkeringen van de verschijnselen van de kant van de huid. Bij een patiënt van 62 jaar ontstonden de huidrupties direct in aansluiting aan een periappendiculaire infiltraat, waarbij een buikwandflegmone was opgetreden. Ook bij een tweetal andere patiënten, waarbij de huidaandoening resp. in aansluiting aan een furunculose en een secundair geïnfecteerde verwonding ontstond, leek het verband duidelijk. In het eerste geval verdwenen de reeds enkele maanden bestaande huidverschijnselen na genezing van de furunkels. In het tweede geval werd na een intracutane injectie met een vaccin van de uit het letsel gekweekte staphylococcus aureus reeds enkele uren later een heftige urticariële huidruptie gezien, terwijl een gelijktijdig bestaande iritis, in aansluiting hieraan een sterke opflikkering toonde. Reeds voordien (1956) had P. MIESCHER tezamen met REYMOND en RITTER 4 patiënten met leukoklastische microbiden beschreven, waarbij een verband met een bacterieel infect eveneens duidelijk bleek. Bij twee patiënten trad in aansluiting aan een intracutane huidtest met een van deze patiënten afkomstig autovaccin een purpura-eruptie op. Bij een andere patiënt, bij wie tevens een sinusitis maxillaris bestond, werd in aansluiting aan een behandeling van de kaakholteontsteking een verergering van de huidverschijnselen gezien.

Het polymorf-nodulaire type van a.(v.)a.c.s. is een klinische variant, die meestal als zodanig vrij gemakkelijk in de literatuur terug te vinden is en wel als de maladie trisymptomatique van Gougerot. Oorspronkelijk voorzover mogelijk op vrijwel zuiver klinische gronden door deze auteur opgesteld, is dit cutane syndroom door de medewerking van Duperrat in de laatste jaren, in het bijzonder wat de histopathologie betreft, meer gericht onderzocht. In een samenvattend artikel over genoemd ziektebeeld stellen beide auteurs (1954,) dat de aetiologie van de maladie trisymptomatique nog slechts ten dele is opgehelderd, maar sluiten zich in zoverre bij de opvattingen van Miescher en Ruiter aan, dat zij aan een bacteriële allergie

een oorzakelijke betekenis menen te moeten toekennen. Zij gronden deze opvatting eveneens op de waarneming, dat bij verschillende hunner patiënten aanwijzingen werden gevonden voor een haardinfect (recidiverende tonsillitis, sinusitis, tandwortelabscessen, cholecystitis, amoeben-dysenterie), terwijl verschillende patiënten sterke lokale huidreacties toonden op bacteriële antigenen zoals staphylococcon- en streptococcentoxinen.

KRÜGER en WEISE (1959) beschreven een drietal tot het papulo-necrotische type van a.(v.)a.c.s. behorende patiënten (welke aanvankelijk als parapsoriasis guttata acuta Mucha-Habermann waren gediagnostiseerd). Zij konden in alle gevallen focale infectiehaarden aantonen (recidiverende angina, recidiverende otitis media en tandwortelgranulomen). Eén hunner patiënten, bij wie de aandoening reeds langer dan 6 maanden bestond, genas na tonsillectomie.

Een duidelijk verband tussen de huidverschijnselen en een gelokaliseerd bacteriël infect trad ook bij een door WEREIDE beschreven patiënt aan de dag. Deze beschreef (1963) een geval onder de diagnose „hypersensitive vasculitis of the skin”, dat hij zelf tot de papulo-necrotische variant van a.(v.)a.c.s. meende te kunnen rekenen. Het betrof een man van 58 jaar, bij wie 3 jaar tevoren in verband met een carcinoom van de sinus maxillaris een radicale operatie met enucleatie van het oog was verricht. Toen de patiënt afwijkingen van de kant der huid begon te tonen werden bij onderzoek osteomyelitisverschijnselen van het de postoperatieve holte omgevende bot gevonden; 14 dagen na resectie van dit botgedeelte was patiënt vrij van huidverschijnselen. Later bleek een tweede botresectie noodzakelijk, waarbij een deel van het os zygomaticum werd weggenomen en waarbij postoperatief een secundaire infectie optrad. In aansluiting hieraan ontstonden opnieuw huidverschijnselen. Deze gingen na behandeling met antibiotica spoedig terug.

Verder geeft WINKELMAN (1958-1960) (hij sprak van „acute allergische angii-tiden”) een overzicht naar aanleiding van een aantal gevallen met uiteenlopende nog al vaag omschreven huidbeelden, waarbij de diagnose voornamelijk op grond van het histologische beeld was gesteld. Hij hechtte hierbij eveneens betekenis aan infectieuze processen, met name door streptococcon veroorzaakt. Daarnaast kende hij echter ook een rol toe aan niet-infectieuze noxen, als geneesmiddelen, voedingsmiddelen en merkwaa-digerwijze insecticiden en onkruidverdelgers.

Wij willen deze inleiding, voorzover het de bacteriële genese van a.(v.)a.c.s. betreft, besluiten met het weergeven van de mening van SPIER

(1960–1961). Deze auteur heeft in een monografie (1961) veel aandacht aan de verschillende aspecten van hyperergische vasculitiden en met name ook aan de a.(v.)a.c.s. gewijd. Hij plaatst zich hierin geheel achter het door Ruiter voor dit ziektebeeld opgestelde concept. Vooral uit empirische overwegingen dient zijns inziens aan bacteriële haardinfecties een etiologische betekenis toegekend te worden.

EIGEN WAARNEMINGEN.

De vraag, waarom het hier gaat, is of en in hoeverre onze eigen waarnemingen steun kunnen verlenen aan de opvatting, dat tussen een gelokaliseerd bacteriële infect en de beschreven huidrupties een verband kan worden aangenomen. Hiervoor hebben wij een grotere groep dezer patiënten, die alle klinische varianten omvatten (zie hoofdstuk II en tabellen 1, 2 en 3) aan een gericht onderzoek onderworpen. De aanwezigheid van een infect bleek dikwijls reeds uit de anamnese zonder meer en deze infectiehaard was vaak nog tijdens het manifest worden der huidrupties aantoonbaar. In andere gevallen kon een focaal infect slechts worden vermoed en was een hierop gericht onderzoek noodzakelijk. Hiervoor werd de hulp ingeroepen van de keel-neus-oorarts (mond-keelholte, bijholten etc.) en de mondarts (gebit), terwijl, wanneer klachten de mogelijkheid van een plaatselijke infectie elders deden vermoeden, de internist werd geraadpleegd. Tegelijkertijd werd bij gevonden infecten voorzover mogelijk steeds bacteriologisch onderzoek verricht. Tevens werd bij de betrokken patiënten, ook wanneer klinisch geen focale infectie kon worden aangetoond, aandacht aan hoogte en beloop der antistreptolysinetiters besteed. Beïnvloeding van het ziektebeloop na sanering van plaatselijke infectiehaarden, waarvan werd vermoed, dat zij in verband stonden met de opgetreden huidrupties, vormde eveneens een punt van onderzoek. Bij dit alles hebben wij ons terdege gerealiseerd, dat de uitkomsten, voorzover aan deze waarde kon worden toegekend, slechts in het licht van de klinische beelden en het klinisch beloop mochten worden beoordeeld. *

Alvorens over te gaan tot de bespreking van de bij onze patiënten gedane waarnemingen, zal eerst nog iets nader moeten worden ingegaan op het begrip *focaal infect in engere zin*, de betekenis van het *bacteriologisch onderzoek*

* Op de mogelijke betekenis van medicamenten, hetzij toegediend ter bestrijding van een voorafgegane bacteriële infectie, of wel om andere redenen door de patiënt gebruikt, zal later nader worden ingegaan.

met betrekking tot deze infecten en de waardering van de *serologische streptococconreacties* (AST).

Het begrip *focaal infect* is na een aanvankelijke overwaardering de laatste tijd weer meer in de belangstelling gekomen. In een beschouwing over delayed-type allergenen wijst VOORHORST (1965) nog eens op het optreden van algemene verschijnselen en haardreacties bij allerlei chronische ontstekingsprocessen met een sterke delayed-type allergische factor, welke reacties kunnen worden waargenomen bij toediening van een kleine hoeveelheid van het specifieke allergeen („koch-reactie”). Als voorbeeld noemt hij onder meer soortgelijke verschijnselen bij tuberculosepatiënten, terwijl ook de „id-reacties” in de dermatologie volgens hem op deze wijze zouden kunnen worden verklaard. In dit verband heeft het zijns inziens zin het oude begrip van het focaal infect met meer waarderende ogen te bezien. SPIER (1961) en WEREDE (1963) wijzen erop, dat vooral bij huidverschijnselen, waarbij vasculitis-symptomen op de voorgrond staan, aan de mogelijkheid van een focale infectiehaard aandacht moet worden besteed, waarbij de verantwoordelijke microörganismen zeker niet altijd streptococcon of staphylococcon behoeven te zijn. Terwijl men vroeger de opvatting huldigde, dat het effect van het zog. focus primair berustte op toxische invloeden van hieruit afkomstige bacterieproducten, is men allengs tot de overtuiging gekomen, dat veel meer een allergisch mechanisme in het spel is, waarbij bacteriële (afbraak)producten, die vanuit het focus in de bloedbaan geraken, als potentiële allergenen moeten worden opgevat. Van deze gedachtingang uitgaande is het duidelijk, dat ook minimale hoeveelheden microörganismen of microbiële (afbraak)producten vanuit een niet tot klinische verschijnselen aanleiding gevende infectiehaard (focaal infect in engere zin) voldoende kunnen zijn om soms maximale effecten te bewerkstelligen. Hierbij komt ook het vraagstuk der subklinisch verlopende hematogene bacteriestrooiingen, die waarschijnlijk in de dermatologie een rol van betekenis spelen, aan de orde. Dat ook vrijwel symptoomloze plaatselijke infecten tot een bacteriëmie zonder duidelijke klinische verschijnselen aanleiding kunnen geven, menen G. MIESCHER en BÖHM (1947) dierexperimenteel te hebben aangetoond. Zij druppelden hiertoe bij caviae epiconjunctivaal enkele druppels van een colisuspensie of van een sterk verdunde streptococcussuspensie in. Deze gaven geen lokale reactie. Niettemin trad een bacteriëmie op, welke in sommige gevallen, hoewel geen ziekteverschijnselen optraden, langer dan 3 weken bleef bestaan. Bij obductie konden in verschillende organen als milt, lever, nieren de genoemde microörganismen wederom worden aangetoond. Werd tijdens het beloop dezer experimentele infecties een testikel gekneusd dan ontstond een bacteriële orchitis.

Tegenstanders van het begrip „focal infection” beroepen zich vooral op het feit, dat eliminatie van een focus lang niet altijd wordt gevolgd door genezing van het primaire ziekteproces. Men dient echter wel te bedenken, dat werkelijke volledige sanering van een focaal infect dikwijls niet mogelijk is. Het is overigens bekend, dat b.v. tonsilresten na tonsillectomie vrij dikwijls een infectiehaard blijven of worden (HOLLEMAN 1956) en dat een minimale strooiing een ziekteproces kan onderhouden. Ook zijn volgens HARLEY (1952) de betreffende antigenen (m.n. bacteriële nucleoproteïnen) vaak niet type-specifiek (en soms zelfs niet species-specifiek, zoals dit bijv. het geval is met pneumococcon en streptococcus viridans). Dit heeft tot gevolg, dat met een zekere immunologische „overlapping” rekening moet worden gehouden. Overigens kunnen naast de welhaast klassieke focale infecten (chronische tonsillitis, chronische bijholteontstekingen en tandwortelgranulomen) ook bronchiëctasieën, cholecystitis, appendicitis, prostatitis, salpingitis, colitis etc. als zodanig dienst doen. Het is duidelijk, dat op deze wijze niet zelden een dergelijk infect aan de aandacht zal ontsnappen. Deze plaatselijke ontstekingsprocessen en dit geldt ook voor afwijkingen aan de tonsillen, aan de bijholten etc. zullen zowel acute verschijnselen kunnen tonen als klinisch

vrijwel symptomeloos verlopen. Voor de eerste categorie hebben wij in dit proefschrift de benaming gelokaliseerd infectieus proces menen te moeten gebruiken, terwijl de tweede categorie als focaal infect in engere zin zal worden beschouwd.

De waardering van de oorzakelijke betekenis der bij de aangetroffen foci gekweekte *microorganismen* wordt – en dit geldt in het bijzonder voor de neus-keelholte – in belangrijke mate bemoeilijkt doordat deze dikwijls ook onder normale omstandigheden in wisselende mate worden aangetroffen, al is dan ook van vele bekend, dat zij onder bepaalde omstandigheden pathogene eigenschappen kunnen ontwikkelen. Inzonderheid zal men zich moeten realiseren, dat zolang de huidrupties bij a.(v.)a.c.s. als allergische reacties van de kant van de huid op verslechte bacteriën of bacterieprodukten worden opgevat, hierbij waarschijnlijk niet zo zeer de toxisch-pathogene eigenschappen der betreffende organismen een rol spelen dan wel hun antigeen potenties. Hun betekenis voor bepaalde ziekteprocessen kan verder door een aantal aanvullende gegevens aannemelijk worden gemaakt.

Wanneer het streptogene infecten betreft, hetgeen overigens niet zonder meer als regel kan worden beschouwd, kunnen de *antistreptolysinetiters* de oorzakelijke betekenis van deze infecten in meer of mindere mate ondersteunen, hoewel de waarde dezer serologische reacties niet moet worden overschat.

De bepaling van de antistreptolysinetiter kan van belang zijn als argument voor de activiteit van een streptogeen focus of gelokaliseerd infect. Een matige verhoging heeft slechts een betrekkelijke waarde, wanneer over niet meer dan één bepaling kan worden beschikt. Dikwijls is deze terug te voeren op een vroeger doorgemaakt infect, dat met het huidige ziekteproces niet zonder meer iets behoeft te hebben uit te staan. Bovendien is ook het tijdstip van de bepaling in zoverre van belang, dat een stijging van de AST meestal pas in de 2e week na het optreden van een streptogeen infect verwacht mag worden (hetgeen dus vaak samen zal vallen met de eerste vasculitisverschijnselen). Van betekenis kan verder zijn of patiënt tijdens bedoeld streptococceninfect met antibiotica is behandeld, daar hierdoor een sterkere stijging der AST vaak wordt verhinderd. Duidelijk verhoogde waarden, die bij een gelijktijdig of kort tevoren plaats gevonden hebbend infect worden gevonden, betekenen meer. Het is echter vooral een stijging der titers gedurende het ziekteverloop, waaraan de grootste betekenis toekomt. In de allerlaatste tijd is gebleken, dat door een toename van lipoproteïnen in het bloedserum (o.a. bij uiteenlopende acute infectieuze aandoeningen, als ook bij lever- en nierafwijkingen) een niet-specifieke verhoging van de AST tot stand kan komen. De hierbij gevonden titers kunnen zeer hoge waarden bereiken, maar dalen in het algemeen, bij verbetering van de primaire aandoening, veel sneller tot de norm, dan wanneer deze verhoging tot stand komt op grond van de aanwezigheid van antilichamen tegen streptolysine. De hierdoor geschapen foutmogelijkheid kan voor een belangrijk deel worden vermeden door de lipoproteïnen uit de sera tevoren met dextran-sulfaat en calcium-ionen neer te slaan (naar gegevens uit BENNET 1964).

Bij de hierboven medegedeelde probleemstelling leek het gewenst de in hoofdstuk II beschreven patiënten in twee categorieën onder te verdelen en wel in gevallen van relatief korte duur (enkele weken tot enkele maanden)

TABEL 1. Gegevens over 12 gevallen van a.(v.)a.c.s.

No. pat. leeftijd en geslacht	Klinische variant	Voorafgaand en/of na optreden van de huidverschijnselen nog bestaand infect	Bevindingen bij onderzoek op een focaal infect
3) ♂ 53 jr.	Hemorr. type	„Griep” ± 10 dagentevoren	Geen
5) ♂ 58 jr.	Hemorr. type	Longinfect (post-operatief)	Niet nader verricht
6) ♂ 76 jr.	Hemorr. type	Huidverschijnselen 9 dagen na prostatectomie. Urineweginfect	Niet nader verricht
7) ♂ 50 jr.	Hemorr. type	Tonsillitis	Enige gebitselementen, welke als dentogeen focus in aanmerking zouden kunnen komen, geëxtraheerd. Vergrote, misvormde tonsillen
9) ♂ 6 jr.	Hemorr. type	Geen	Sterk hypertrofische tonsillen
10) ♂ 61 jr.	Hemorr. type	Hidradenitis axillaris furunculose „microbieel” eczeem	Geen
11) ♂ 14 jr.	Hemorr. type	Nasofaryngitis	Forse tonsillen
13) ♂ 39 jr.	Hemorr. type	„Keelontsteking” (10 dagen later huidverschijnselen)	Geen
14) ♀ 34 jr.	Nodul.-hemorr. type	Tonsillitis + griepverschijnselen. 3 weken later huidverschijnselen	Forse vrij rustige tonsillen
15) ♀ 34 jr.	Nodul.-hemorr. type	Tonsillitis, 2 weken later huidverschijnselen	Niet nader verricht
16) ♀ 76 jr.	Nodul.-hemorr. type	In aansluiting aan „griep” + faryngitis, huidverschijnselen	Geen
17) ♀ 51 jr.	Polymorf-nodul. type	Geen	Flink vergrote, vrij rustige tonsillen. Mhk.: vele necrotische radices. Ontstekingsverschijnselen van alle verstandskiezen

gl. Hoofdstuk II) met begrensd beloop

Bacteriologisch onderzoek	A.S.T.	Effect van eliminatie van een gelokaliseerd infect	Medicamenteuze therapie i.v.m. voorafgegaan infect
Keelafstrijk: geen pathogene microorganismen	150E/cc		salicylzuurverbinding
Sputum: geen cultureel of microscopisch onderzoek verricht	Niet bepaald		Postoperatief: penicilline-streptomycine, later chloromycetine (ook reeds enige tijd voor de operatie penicilline-streptomycine)
Urinekweek: E. coli, Pseud. aeruginosa; enterococci	Niet bepaald		Postoperatief: penicilline-streptomycine, later chloromycetine
Keelafstrijk: Staph. aureus, matige groei, β hem. strept. groep C (matige groei)	300E/cc		
Keelafstrijk: β hem. strept. groep A (groeidichtheid groot)	400E/cc	Na tonsillectomie geen nieuwe huidverschijnselen	
Cult. onderz. pus van furuncel en van zweetklierabces: 1. Staph. aureus (groeidichtheid groot) 2. enterococci (groeidichtheid klein)	200E/cc		
Keelafstrijk: β hem. strept. groep A, groeidichtheid groot	800E/cc, 1 week later 1000E/cc	Na tonsillectomie blijvende genezing	
Cult. onderzoek keelafstrijk: pneumococci, groeidichtheid groot	400E/cc, 3 mnd. later 400E		
Cult. onderzoek keelafstrijk: β hem. strept. groep A	600E, 20 dagen later 800E		Sulfapreparaat
Niet verricht	600E		Sulfapreparaat
Niet verricht	Niet bepaald		In verband met arthrosis deformans klachten regelmatig salicylzuurprep. De laatste tijd af en toe intra-articulare novocaïne injecties
Keelafstrijk: Strept. viridans; neusafstrijk: Staph. aureus, groeidichtheid groot. Onderzoek van het door middel van de mondheelkundige ingrepen verkregen materiaal: microsc.: vele Gram+ cocci in diploform. Kweekten vielen negatief uit.	800E, 3 weken later 1000E	Tijdens sanering gebit enige temp.-verhoging en tevens recidief huidverschijnselen!	

en gevallen met een chronisch beloop (enkele maanden tot meerdere jaren). In de bijgevoegde tabellen, waarin ter wille van de overzichtelijkheid de voornaamste gegevens schematisch zijn weergegeven, is met deze indeling rekening gehouden.

De gevallen van *betrekkelijk korte duur* lieten zich relatief nog het eenvoudigst beoordelen. Het betrof hier 12 van de 21 onderzochte patiënten. De voornaamste gegevens, die op deze patiënten betrekking hebben, zijn in tabel 1 (blz. 94-95) vermeld.

In het volgende zullen deze gevallen bovendien nog eens, uitgaande van de lokalisatie en de aard van het plaatselijk infectieuze proces of het focaal infect in engere zin, kort worden samengevat.

Bij 6 van deze 12 patiënten (7-11-13-14-15-16) ging anamnestic, veelal 1-3 weken, een infectie van de bovenste luchtwegen aan het ontstaan van de huidverschijnselen vooraf. Ze kunnen als volgt nader worden gepreciseerd.

Bij patiënt 7 (hemorragisch type) was een „angina”, waarvoor patiënt één dag chefarinetabletten zou hebben gebruikt, \pm 14 dagen aan het ontstaan van de huidverschijnselen voorafgegaan. Bij inspectie werden vergrote, misvormde tonsillen gezien. Uit de keel werden β -hemolytische streptococci (groep C) en staphylococcus aureus gekweekt. De AST bedroeg 300 E. Patiënt 14 (nodulair-hemorragisch type) had \pm 3 weken tevoren aan een tonsillitis geleden, waarvoor de huisarts een sulfapreparaat had gegeven; bij inspectie werden vergrote, vrij rustige tonsillen gezien. Uit de keel werden β -hemolytische streptococci gekweekt (groep A). De AST bedroeg 600 E, 3 weken later 800 E. Ook patiënt 15 (nodulair-hemorragisch type) had een tonsillitis doorgemaakt en wel twee weken voorafgaande aan de huidverschijnselen; zij was hiervoor behandeld met een sulfapreparaat. De AST bedroeg 600 E. Er was geen gelegenheid tot uitvoeriger onderzoek. Patiënt 13 (hemorragisch type) zou \pm 10 dagen voor het uitbreken der huidruptie keelklachten hebben gehad. Het gebruik van medicamenten werd ontkend. Bij gericht onderzoek werden geen duidelijke afwijkingen gevonden. Uit de keel werden pneumococci gekweekt met grote groeiendheid. De AST bedroeg 400 E; bij een controle drie maanden later werd deze waarde wederom gevonden. Bij patiënt 11 (hemorragisch type) waren rinitisverschijnselen en faryngitis, waarvoor patiënt geen geneesmiddelen had gebruikt, een viertal dagen aan het ontstaan van de huidruptie voorafgegaan. Bij inspectie van de mond-keelholte werden forse tonsillen gezien. Uit de keel werden β -hemolytische streptococci gekweekt, serologische groep A met grote groeiendheid. De AST bedroeg 800 E en was een week later gestegen tot 1000 E. Patiënt 16 (nodulair-hemorragisch type) zou kort tevoren aan „griep” met faryngitis- en rinitis-klachten hebben geleden, waarvoor overigens geen medicamenten waren ingenomen. Bij onderzoek door de keel-neus-oorarts werden geen afwijkingen gevonden (verdere gegevens konden hier niet worden verkregen).

Bij de overige patiënten was de verdachte plaatselijke ontsteking c.q. focaal infect van meer wisselende aard: zo was bij patiënt 10 (hemorragisch type) \pm 4 weken voor het optreden der eruptie een hidradenitis axillaris ontstaan, gevolgd door furunculose en „coccogene” eczeem. Een medicamenteuze behandeling hiertegen was niet ingesteld. Kweek van de pus uit een furunkel leverde een dichte groei van staphylococcus aureus op en een enkele enterococcolonie. De AST bedroeg 400 E. Bij patiënt 5 (hemorragisch type) was de huidruptie in aansluiting aan een (postoperatief) longinfect opge-

treden (operatie bronchus carcinoom). Dit was behandeld met penicilline-streptomycine en daarop met chloromycetine. Na stopzetting van de therapie teruggang der huidsymptomen (post of propter?). Patiënt 6 (hemorragisch type) leed aan adenocarcinoom van de prostaat + urineweginfectie. De huidverschijnselen ontstonden 9 dagen na de operatie. Uit de urine werden *E. coli*, enterococci en *Pseudomonas aeruginosa* gekweekt. Het infectie werd behandeld met penicilline, streptomycine en de laatste vier dagen voor het optreden der huidverschijnselen met chloromycetine. Na het ontstaan der eruptie werden deze medicamenten gestaakt, waarna de huidverschijnselen snel verdwenen. Bij de patiënten 9 en 17 verstrekte de anamnese geen aanknopingspunten voor een focaal infectie of een gelokaliseerde infectie. Bij patiënt 9 (hemorragisch type) vond de KNO-arts echter sterk hypertrofische tonsillen. Uit de keelafstrijk werden β -hemolytische streptococci geïsoleerd, serologische groep A, met grote groeiendichtheid. De AST bedroeg 400 E. Bij patiënte 17 (polymorf-nodulair type) werden flink vergrote tonsillen met betrekkelijk rustig aspect gevonden. Bij onderzoek van het gebit werden bovendien vele necrotische tandwortels en ontstekingsverschijnselen van de verstandskiezen gezien. Kweken vanuit neusslijmvlies en keel leverden *Streptococcus viridans* en *Staphylococcus aureus* (grote groeiendichtheid) op. De AST bedroeg 800 E, 3 weken later 1000 E. Tijdens sanering van het gebit werd recidief van de huidverschijnselen met enige temperatuurverhoging waargenomen. Beide laatstgenoemde patiënten (9 en 17) hadden voor het ontstaan van de huidsymptomen geen medicamenten gebruikt. Niet geheel duidelijk was de gang van zaken bij patiënt 3. Deze zou kort tevoren een griep hebben gehad (met koorts, hoofdpijn, hoesten, lichte diarree), waarvoor hij een salicylpreparaat had ingenomen. Bij onderzoek werden geen duidelijke afwijkingen gevonden. De AST bedroeg 150 E.

Welke gevolgtrekkingen kunnen uit de medegedeelde gegevens met betrekking tot de aanwezigheid van een bacteriële strooihaard bij de besproken patiënten worden getrokken?

In het algemeen gezegd bleek, dat bij alle gevallen gelokaliseerde bacteriële infecties c.q. focale infecten in engere zin hadden bestaan en/of nog konden worden aangetoond. Het ging hier met name om bacteriële processen, die kort voor het verschijnen der huidveranderingen waren opgetreden of om focale infecten in engere zin, die door het klinisch onderzoek aan de dag traden. Zij laten zich als volgt nog nader precisieren.

Bij 7 van de 12 patiënten (7-9-11-13-14-15-16) bestonden aanwijzingen voor een voorafgegaan of nog aanwezig infectie van de neus-keelholte (faryngitis-tonsillitis); bij cultureel onderzoek werden in de eerste plaats β -hemolytische streptococci (groep A) gevonden, veelal met grote groeiendichtheid; daarnaast ook o.a. *staphylococcus aureus* en pneumococci ($1 \times$). Bij de gevallen 11 en 14 werd de betekenis hiervan onderstreept door hoge beginwaarden der AST en stijging hiervan gedurende het ziekteproces. Bij geval 15 werd eveneens een duidelijk verhoogde AST gevonden, doch deze kon niet verder worden vervolgd. Bij geval 7 daarentegen was de AST slechts licht verhoogd; wel werden β -hemolytische streptococci (groep C) uit de keel gekweekt met matige groeiendichtheid. Daarnaast ook

staphylococcus aureus. Bij de gevallen 13 en 16 van deze groep moest vrijwel uitsluitend op de uit de anamnese blijkende, kort voor de huid-erupties opgetreden keelaandoening worden afgegaan; bij geval 13 werd een dichte groei van pneumococci gezien, bij geval 16 waren geen nadere gegevens voorhanden. Tot bovenstaande categorie behoort waarschijnlijk eveneens geval 9, waarbij overigens geen subjectieve klachten aan de huid-verschijnselen voorafgingen. Hier werden sterk hypertrofische tonsillen gevonden, van waaruit β -hemolytische streptococci groep A in grote groei-dichtheid werden gekweekt. De AST bedroeg 400 E, een waarde, waaraan niet teveel betekenis mag worden toegekend.

Onverwachte aanwijzingen voor een waarschijnlijk aanwezig doch niet aangetoond streptogene infect gaf geval 17, waarbij subjectieve klachten ontbraken, doch duidelijk verhoogde AST-waarden werden gevonden, die in het verloop van het ziekteproces nog stegen.

Gelokaliseerde infecties van een andere aard lagen waarschijnlijk aan de huid-erupties bij de gevallen 5, 6 en 10 ten gronde. Bij de eerste twee patiënten betrof het resp. een longinfect (bij longcarcinoom) en een urine-weginfect (bij prostaatacarcinoom), waarbij de huidverschijnselen 11 resp. 9 dagen na de operatieve ingreep optraden. Een vraag hierbij is of en in hoeverre antibiotica, die hierbij werden toegediend, een rol hebben gespeeld. Op deze vraag zal later nog worden ingegaan. In geval 10 is vermoedelijk een pyodermie het uitgangspunt van de huid-eruptie geweest. (Soortgelijke gevallen zijn in de literatuur niet onbekend (STORCK 1951, P. MIESCHER 1957)). Bij patiënt 3 tenslotte moest met betrekking tot een voorafgegaan of nog bestaand focus (evenals dit het geval was bij de reeds genoemde patiënten 13 en 16) uitsluitend op de anamnese worden afgegaan; het betrof hier symptomen van een acute infectie (met koorts, hoesten, hoofdpijn en diarree), door patiënt als „griep” aangeduid.

Overzien we de hierboven meegedeelde bevindingen en gaan we nog eens na in hoeverre bij de besproken gevallen gelokaliseerde bacteriële processen aan de erupties voorafgingen of tijdens het verloop hiervan werden gevonden, dan moet deze vraag voor alle patiënten bevestigend worden beantwoord. In 10 gevallen waren dit meer acuut verlopende gelokaliseerde infecten; in twee „focal infects” in engere zin (pat. 9 en 17). Bij verschillende patiënten konden aard en „activiteit” der foci nog nader worden gedefinieerd. Zo gaven de serologische streptococci-reacties bij streptogene haarden dikwijls nog nadere aanwijzingen. Het bacteriologisch onderzoek gaf in verschillende gevallen een nader inzicht in de aard van de bacteriële processen. Het bleek tenslotte, dat de conclusies uit deze onderzoeken

voor alle klinische varianten golden.

Veel minder eenvoudig was de interpretatie van de bevindingen bij de 9 gevallen, welke een *chronisch beloop* toonden. De voornaamste gegevens, die op deze patiënten betrekking hebben, zijn in tabel 2 (blz. 100-101) samengevat.

In het volgende zullen deze gevallen nog eens aan een nadere beschouwing worden onderworpen, waarbij in het bijzonder de mogelijke betekenis van een bacteriële component bij het pathologisch gebeuren onder ogen zal worden gezien.

Bij drie dezer patiënten (1-4-21) waren er enige aanwijzingen voor een verband tussen de huidverschijnselen en een gelokaliseerd infect.

Bij pat. nr. 1 waren de eerste verschijnselen 2 jaar tevoren in aansluiting aan een keelontsteking opgetreden. Enkele malen ging aan de recidieven een verkoudheid vooraf, dit was echter geen regel. Uit keel- en neusafstrijken werden enige keren β -hemolytische streptococci gekweekt. De AST schommelde sterk en liep min of meer parallel met de activiteit van de huidverschijnselen, daarbij waarden tonende, variërend van 300-900 E/cc.

Bij pat. nr. 4 gingen enkele malen keelklachten aan een recidief vooraf, waarbij pyogene streptococci uit een keelafstrijk konden worden geïsoleerd; incidenteel werd ook *Staphylococcus aureus* gevonden. De AST was een enkele maal licht verhoogd (100-300 E/cc). Verder onderzoek leverde geen aanwijzingen op voor een gelokaliseerd infect.

Bij pat. nr. 21, een jongen van 15 jaar, bestonden reeds sinds het 6e levensjaar uitgebreide bronchiëctasieën, met recidiverende bronchusinfecten, waarbij uit het sputum bij herhaling *H. influenzae* kon worden geïsoleerd. De huidverschijnselen, welke reeds sedert enkele jaren optraden, namen na herhaalde chloromycetinekuren geleidelijk in intensiteit af en verdwenen tenslotte geheel.

Bij de volgende 3 patiënten (8-12-19), bij wie de anamnese hieromtrent geen duidelijke aanwijzingen gaf, werd bij een desbetreffend onderzoek een infectiehaard gevonden, welke mogelijk als bacteriële strooiingshaard in aanmerking kwam.

Bij pat. nr. 8 vond de Afd. Mondheelkunde een sterke paradontopathie van het gehele onderfront; een hierop volgende totaalextractie van het gebit had geen duidelijke invloed op het verdere beloop. Bij microscopisch onderzoek van een tandwortelkanaal werd alleen de normale mondflora gezien: (vibrionen, plumpe streptococci, pseudodifterie-achtige Gram-negatieve staafjes, spirochaeten en *leptotrichia buccalis*). Uit een keelafstrijk werd slechts *Streptococcus viridans* gekweekt met grote groeiendheid; uit een neusafstrijk *H. influenzae* en pneumococci. De AST was niet verhoogd (150-200 E/cc).

Bij pat. nr. 12 werden sterk hypertrofische tonsillen gevonden. Uit de keelafstrijk werden β -hemolytische streptococci, serologische groep A, geïsoleerd. De AST was licht verhoogd (400 E/cc). Tonsillectomie had geen invloed op het verdere verloop.

Bij pat. nr. 19 bestond een in slechte staat verkerend gebit; extractie hiervan bracht geen veranderingen in het ziekteverloop. Bacteriologisch onderzoek, met name van geëxtraheerde gebitselementen, werd niet verricht. De AST was licht verhoogd (400 E/cc).

TABEL 2. Gegevens over 9 gevallen van a.(v.)a.c.s.

No. pat. leeftijd en geslacht	Klinische variant	Voorafgaand en/of na optreden van de huidverschijnselen nog bestaand infect	Bevindingen bij onderzoek op een focaal infect
1) ♂ 59 jr.	Hemorr. type	2 jaar geleden eerste verschijnselen kort na een keelontsteking. Bij voortdurende recidieven, soms in aansluiting aan een „verkoudheid”	Geen
2) ♀ 18 jr.	Hemorr. type	Geen	Geen
4) ♂ 16 jr.	Hemorr. type	Enkele malen gingen aan een recidief keelklachten vooraf	Geen
8) ♂ 53 jr.	Hemorr. type	Geen	Sterke paradontopathia mixta van het gehele onderfront
12) ♂ 21 jr.	Hemorr. type	Geen	Sterk hypertrofische tonsillen
18) ♀ 45 jr.	Polymorf-nodul. type	Geen	Geen
19) ♂ 62 jr.	Polymorf-nodul. type	Geen	In slechte staat verkerend gebit
20) ♀ 46 jr.	Polymorf-nodul. type	Geen	Geen
21) ♂ 15 jr.	Papulo-necrot. type	Sinds 6e levensjaar bronchitis	Uitgebreide dubbelzijdige bronchiectasieën (met recidiverende bronchusinfecten)

(vgl. Hoofdstuk II) met chronisch recidiverend beloop

Bacteriologisch onderzoek	A.S.T.	Effect van eliminatie van een lokaal infect	Invloed van antibiotica of chemotherapeutica op de huidverschijnselen
Keelafstrijk: β hem. strept. Neusafstrijk: β hem. strept. groep B	tussen 300E en 900E/cc schommelend; vaak verband met activiteit van het proces		In de beginperiode penicilline, zonder invloed op huidverschijnselen
Keelafstrijk: Staph. aureus, groeidichtheid groot Neusafstrijk: Staph. aureus, groeidichtheid groot	100E/cc		Penicillinekuur zonder effect op huidverschijnselen
Keelafstrijk: 1 \times enkele kol. Staph. aureus 1 \times pyogene strept. (groep A), groeidichtheid groot	100E–300E/cc		Op 7e dag van penicilline-behandeling (in verband met Staph. aureus in de keel) heftig recidief huidversch. tesamen met thromboflebitis migrans aan armen
Keelafstrijk: Strept. viridans, groeid. groot. Neusafstrijk: pneumococ- cen; H. influenzae. Inhoud tandwortelkanaal: microscopisch mondflora; cult. ond. steriel	150–200E/cc	Geen duid. effect na sanering gebit	
Keelafstrijk: β hem. strept. groep A, groeidichtheid groot	400E/cc	Tonsillectomie: geen invloed op voortbestaan van de huidverschijnselen	Zou in het begin, na een sulfakuur, 9 maanden symptoomvrij zijn geweest
Keelafstrijk: β hem. strept., groep A (groeidichtheid gering). Neusafstrijk: Staph. aureus Rectumafstrijk: β hem. strept., groep C	400E/cc		
—	400E/cc	Na totale extractie van het gebit geen verbetering	Na penicilline en terramycine tijdelijk symptoomvrij
Kweek wortelresten: Strept. viridans. Keelafstrijk: Strept. viridans	50E/cc	Geen invloed van extractie van enkele wortelresten op verder beloop	Geen invloed van penicilline en breed-spectrum-antibiotica
Sputumonderzoek: H. influenzae			Penicilline, streptomycine en sulfaprep. zonder effect. Na herhaalde chloromycetinkuren afnemen van het aantal nieuwe effl. en tenslotte geheel verdwijnen van de huidverschijnselen

Bij de overige patiënten (nr. 2–18–20) tenslotte, werden noch anamnestisch noch bij een desbetreffend onderzoek duidelijke aanwijzingen gevonden voor de aanwezigheid van een meer acute c.q. chronische ontstekingshaard.

Wel werd bij pat. nr. 2 uit neus en keel staphylococcus aureus geïsoleerd met grote groei-dichtheid. De AST bedroeg 100 E/cc.

Bij pat. nr. 18 werden bij bacteriologisch onderzoek van een keelafstrijk (maar ook van een rectumafstrijk) β hem. streptococci gekweekt resp. behorende tot de serologische groepen A en C, daarnaast uit de neus staphylococcus aureus. De AST was licht verhoogd (400 E).

Bij pat. nr. 20 werd cultureel onderzoek verricht van enkele geëxtraheerde wortelresten: hierbij werden alleen viridans-streptococci geïsoleerd, welk micro-organisme ook uit een keelafstrijk werd gekweekt. De AST was 50 E/cc.

Uit deze gegevens kan worden geconcludeerd, dat bij deze categorie van patiënten een samenhang van de huidruptie met een bepaalde infectiehaard veel minder duidelijk was dan bij de eerstbesproken groep, hoewel in verschillende gevallen hiervoor wel enige argumenten konden worden aangevoerd.

Bij een aantal patiënten bestonden aanwijzingen, dat in het verleden of ook wel tijdens het ziekteproces bacteriële processen een rol zouden kunnen hebben gespeeld. Zo was destijds bij patiënt nr. 1 een bacterieel infect van de neus-keelholte aan het eerste optreden van de huidverschijnselen voorafgegaan. Ook in het verdere verloop van het ziekteproces werd enkele malen een recidief gezien in aansluiting aan een verkoudheid. Bij patiënt nr. 4 leerde de anamnese, dat keelklachten nogal eens door recidieven werden gevolgd. Bij beide patiënten werden uit de keel β -hemolytische streptococci gekweekt. Van iets meer betekenis als verklaring voor de huidverschijnselen leek de bacteriële haardinfectie bij patiënt nr. 21 (bronchiëctasieën met recidiverende sputuminfecten). Na herhaalde antibiotische behandeling trad niet alleen een aanzienlijke verbetering op van de longverschijnselen en de algemene toestand, maar verdwenen tenslotte ook de reeds sedert een aantal jaren optredende huidverschijnselen.

Bij 8 van de 9 patiënten werd één of meerdere keren de AST bepaald. Deze bleek bij 4 patiënten (1–12–18–19), in een bepaalde fase van het ziekteproces, verhoogd te zijn. Voorzover verricht (vgl. tabel 2) konden in deze gevallen tevens β -hemolytische streptococci uit de keelholte worden geïsoleerd (pat. 1–12–18). Weliswaar was bij 3 van de voornoemde 4 gevallen slechts sprake van een lichte stijging der AST (400 E/cc), maar toch zijn deze bevindingen, gezien in het licht van onderzoekingen van OTTEN en WESTENDORP BOERMA (1955), die bij gezonden slechts in 16 % van de

gevallen een AST ≥ 200 E/cc vonden, wellicht niet geheel van betekenis ontbloot. Ze wijzen waarschijnlijk op een doorgemaakt streptococcen-infect. De vraag blijft dan evenwel open, waarom bij deze patiënten, aangenomen dat hier sprake is geweest van een doorgemaakte infectie met streptococci, de huidrupties bleven voortduren. Men zou hierbij de mogelijkheid van een secundaire auto-immunisatie, geïnduceerd door een bacterieel infect, kunnen overwegen. Mogelijk dat de genuïne antilichamen tegen leukocyten en trombocyten, die in een deel der gevallen konden worden aangetoond (JANSZ en RUITER, persoonlijke mededeling) en wier aanwezigheid niet helemaal duidelijk is (auto-antilichamen?) als steun voor deze hypothese kunnen dienen (zie pathogenese). Opmerkelijk was het gedrag der AST bij patiënt nr. 1. Hier werden significant verhoogde waarden gevonden, die bovendien gedurende de observatietijd aan vrij sterke schommelingen onderhevig waren (300-600-600-400-400-900-800-400-400 E) en een vrij duidelijke correlatie vertoonden met remissies en opflakeringen van het huidproces.* De mogelijkheid, dat hierbij een verborgen c.q. niet aangetoond focaal infect in het spel was, valt hier zeker niet uit te sluiten. In enkele gevallen tenslotte (8-12-19) konden wel „focale infecten” worden aangetroffen, maar hun causale betekenis leek niet duidelijk.

Uit het bovenstaande blijkt wel, dat wat de vraag naar de oorzaak van deze cutane syndromen aangaat er nog vele vraagtekens overblijven. Wel zijn wij geneigd in de eerste plaats aan bacteriële processen een aetiologische rol toe te kennen, al is deze niet in alle gevallen even duidelijk. Overzien we de uitkomsten van ons onderzoek dan hebben wij toch de neiging aan de positieve waarnemingen meer waarde toe te kennen dan aan die gevallen, waarbij de bewijsvoering ten dele in gebreke bleef.

Juist hierom zou men zich af kunnen vragen of het aantal onderzochte patiënten misschien iets aan de lage kant is geweest. We willen daarom aan de uitvoerig in hoofdstuk II besproken gevallen een aantal toevoegen, die na afsluiting van dit proefstuk nog door ons konden worden waargenomen. Hiervan zullen in hoofdzaak die gegevens worden medegedeeld, die betrekking hebben op de betekenis der focale infecties bij a.(v.)a.c.s. Deze zijn in tabel 3 (blz. 104-105) samengevat.

* De antistreptolysin-titer-bepalingen zijn volgens de „oude” methode verricht, zodat geen rekening kon worden gehouden met mogelijke niet-specifieke verhogingen. Hierdoor wordt de waarde van deze bepalingen wellicht enigszins verzwakt en men zal hier met het trekken van conclusies rekening mee moeten houden.

TABEL 3. Gegevens over 11 later onderzochte gevallen van a.(v.)a.c.s.,

Pat., leeftijd en geslacht	Klinische variant	Voorafgaand en/of na optreden van de huidverschijnselen nog bestaand infect	Bevindingen bij onderzoek op een focaal infect
A) ♀ 17 jr.	Hemorr. type	2 weken tevoren ernstige angina	Sterk vergrote onrustige tonsillen met necrot. propjes.
B) ♂ 39 jr.	Hemorr. type	Voor enige weken acute tonsillitis + peritonsillair abces	Onrustige hypertrofische tonsillen
C) ♀ 26 jr.	Hemorr. type	„Griep” tesamen met lichte keelklachten	Gebit: cariës + apicale ophelderingen. Urineweginfect
D) ♀ 2½ jr.	Hemorr. type	Acute tonsillitis	Vergrote onrustige tonsillen met necrotische propjes
E) ♂ 28 jr.	Hemorr. type	Geen	1. Vele tandwortelgranulomen + enkele wortelresten (N.B. Kort na extractie recidief). 2. Sinusitis max. dextra (bij punctie geen pus)
F) ♂ 33 jr.	Hemorr. type	Postoperatief recidiverend longempyeem + fistel (na resectie R bovenkwab)	
G) ♂ 51 jr.	Hemorr. type	Kort tevoren keelklachten	Niet nader verricht
H) ♀ 64 jr.	Hemorr. type	Voordien vage keelklachten	Urineweg infect
I) ♂ 75 jr.	Hemorr. type	Perineaal infiltraat met abcedering en doorbraak achterzijde scrotum (na cystostomie i.v.m. urethrastricatuur)	(Gebit in zeer slechte staat)
J) ♂ 84 jr.	Hemorr. type	Coccogeen eczeem onderbenen Chron. cystitis	
K) ♀ 62 jr.	Polymorf-nodulair type	Geen	Geen

* Ter onderscheiding van de 21 pat. in Hoofdstuk II gedetailleerd beschreven, werden deze gevallen door middel van een letter aangeduid.

Met uitzondering van patiënt K, waarbij de afwijking met remissies en exacerbaties reeds enkele jaren bestond, hadden alle gevallen een min of meer begrensd beloop. Bij de patiënten E en F waren ook voordien al eens soortgelijke huidverschijnselen opgetreden.

die niet uitvoeriger in dit proefschrift zijn beschreven *

Bacteriologisch onderzoek	A.S.T.	Medicamenteuze behandeling in verband met voorafgegane infectie
Keelafstrijk: β hem. strept. groep A	700E–800E–500E	
Keelafstrijk: geen pathogene microörganismen	600E–600E	Tabletten van de huisarts, waarschijnlijk sulfapreparaat
Kweek tandelement: Gram-neg. staafjes, tot de coligroep behorend. Urine: E. coli en Staph. aureus. Keelafstr.: geen pathogene microörg.	100E	
Keelafstr.: Staph. aureus (enkele kolonies); β hem. strept. groep C (groeidichtheid groot)	25E; < 150E	Sulfapreparaat (madribon)
Keelafstrijk: Staph. aureus, groeidichtheid klein. Geen kweek van wortelgranulomen verricht.	800E, 800E	
Uit fistel Staph. aureus. Urinekweek: enkele malen Staph. aureus, verder enterococcen en paracoli	< 200E	Tetracycline
β hem. streptococcen groep A	800E	
Keelafstr.: β hem. strept. groep B. Staph. aureus. Urine: E. coli, groeidichtheid groot	200E	
Urinekweek: Staph. aureus (groeidichtheid groot). Prot. vulg., enterococcen	150E	
Kweek huidafstr.: Staph. aureus (groeidichtheid gering). Urine: E. coli, Prot. mirabilis, enterococcen (bij herhaling). Kweek neusafstrijk: Staph. aureus (groeidichtheid klein)	< 100E	
Keelafstr.: Staph. aureus, penicilline resistent. Groeidichtheid groot (meerdere malen)	150E	

Overzien wij de bovenvermelde reeks van gevallen (11), dan blijkt, dat ook hier in talrijke gevallen aanknopingspunten werden gevonden, die op een verband tussen locale infecten en de huidrupties wezen. Eén van deze gevallen willen wij hier nog afzonderlijk vermelden, daar hier een verband tussen een lokaal infect en de huidafwijking wel zeer duidelijk aan de dag trad. Het betreft patiënt F uit de hierboven weergegeven reeks.

Man van 33 jaar, met een bij het eerste bezoek aan de dermatologische polikliniek sinds 3 weken bestaande huidruptie (maculo-hemorragisch type van a.(v.)a.c.s., histologisch bevestigd). Kort voor het ontstaan van de huidverschijnselen vluchtige enigszins pijnlijke zwellingen van verschillende gewrichten. Sinds de kinderjaren lijdende aan een astmatische bronchitis (in 1944 longabces van de rechter bovenkwab, dat later verschillende malen recidiveerde). In 1957 een resectie van de rechter bovenkwab met een thoracoplastiek. Sindsdien fistel van waaruit bij herhaling voor vele antibiotica resistente staphylococcen waren gekweekt. In verband hiermee intermitterend tetracycline. Niettemin herhaaldelijk verschijnselen van longempyeem, welke verschillende malen door erupties van maculo-hemorragische efflorescenties werden gevolgd. Duidelijke urine-afwijkingen (albuminurie), mogelijk echter als gevolg van nieramyloidose. De behandeling met tetracycline werd na het ontstaan der huidafwijking niet afgebroken, maar nog geruime tijd voortgezet. Aanvankelijk traden nog nieuwe purpuravlekken op, maar langzamerhand namen de huidverschijnselen in intensiteit af. In de laatste anderhalf jaar hebben zich geen nieuwe recidieven van de kant van de huid meer voorgedaan. Tenslotte bleek ook het vanuit de fistel gekweekte materiaal steriel te zijn.

Wat de rol van bacteriën of bacteriële produkten aangaat, is de bewijsovervoering in het ene geval vollediger dan in het andere. Onder deze omstandigheden kunnen ook *gegevens uit de recente en de vroegere literatuur* onze opvattingen dienaangaande ondersteunen.

- a. In de eerste plaats volgt hier mededeling van een aantal als *arteriolitis (vasculitis) „allergica” cutis* gepubliceerde gevallen (alle afkomstig uit de dermatologische literatuur).

Onder de benaming „cutaneous allergic arteriolitis” beschreven HABER en WILSON (1955) de ziektegeschiedenissen van 2 patiënten (een vrouw van 24 jaar en een man van 54 jaar). In beide gevallen was de aandoening ontstaan kort na een tonsillitis, welke met een sulfapreparaat was behandeld. Bij de vrouwelijke patiënte had de aandoening een betrekkelijk begrensd beloop. Hoewel begonnen als een maculopapuleuze eruptie aan de onderbenen ontwikkelden zich naderhand, vooral distaal, pustuleuze elementen en ulcera. Volgens auteurs deed het geheel aan papulo-necrotische tuberculiden denken. Uit de keel werden β -hemolytische streptococcen gekweekt. Tevens bleek een urineweginfect te bestaan (*E. coli*).

Bij de mannelijke patiënt toonde de aandoening een meer chronisch recidiverend beloop. Het klinisch aspect kwam min of meer overeen met dat van het hemorragische type van a.(v.)a.c.s. Ook hier ontwikkelden zich uit sommige efflorescenties aan de distale delen van de onderbenen necrotische ulcera. In beide gevallen werden typische histologische veranderingen gezien.

MATRAS (1959) beschreef als „vasculitis allergica cutis” de ziektegeschiedenis van een vrouw van 29 jaar met sinds 1½ jaar recidiverende huidverschijnselen aan distale delen van de romp (met name aan de nates), bovenbenen en in de omgeving van knie- en handgewrichten. Naast livide-rode vlekken en kleine geelbleke tot helderrode noduli, welke soms centraal weefselverval toonden, werden van dubbelletjes- tot kinderhand-palmgrote schijfvormige annulaire hemorragische haarden gezien, welke soms confluëerden en tendele een lichter gekleurd, enigszins gepigmenteerd centrum toonden. Het klinische beeld, hoewel enigszins atypisch, vertoonde veel overeenkomst met het polymorf-nodulaire type van a.(v.)a.c.s. en deed met name herinneren aan de in dit proefschrift als nr. 19 beschreven patiënt. Bij histologisch onderzoek vielen naast karakteristieke veranderingen fibrinethrombi in kleine subpapillaire vaatjes op. Ongeveer 6 maanden voor het eerste optreden der huidverschijnselen was een sindsdien voortdurend recidiverende hyperplastische gingivitis met pyorrhoea alveolaris opgetreden. Daarnaast maakte patiënte kort voordat de eerste symptomen van de kant van de huid aan de dag traden een acute purulente tonsillitis door. In het verdere verloop ging aan een recidief der huidverschijnselen veelal een exacerbatie der gingivitis vooraf, aan welke aandoening schrijver dan ook een oorzakelijke betekenis toekent.

KRESBACH (1959) noemt als „vasculitis allergica” huidverschijnselen bij een man van 66 jaar, welke enige weken na een griep waren ontstaan; deze ging vergezeld van bronchitisverschijnselen en was niet medicamenteus behandeld. Bij verder onderzoek werden dubbelzijdige bronchiëctasieën, een chronische sinusitis maxillaris en een lichte tonsillitis gevonden. De AST was verhoogd (800 E). Bacteriologisch onderzoek van de neus-keelholte wordt niet vermeld. De huidaandoening, welke kan worden gerekend tot het hemorragisch type van a.(v.)a.c.s. was gelokaliseerd aan de onderbenen. Distaal ontwikkelden zich ook hier uit verschillende elementen secundair ulcera. Bij histologisch onderzoek werden de karakteristieke veranderingen aangetroffen. Schrijver meent in de eerste plaats aan het virusinfect c.q. de influenza een oorzakelijke betekenis te moeten toekennen. Mogelijkerwijs zou z.i. deze aandoening latent aanwezige infecten hebben geactiveerd met huidverschijnselen als gevolg.

KRÜGER (1961) vermeldt de ziektegeschiedenis van een man van 54 jaar met een polymorf-nodulaire vorm van a.(v.)a.c.s. De huidverschijnselen hadden een recidiverend karakter en bestonden sedert een drietal maanden. In dezelfde periode was een periproctitis met abcedering opgetreden. Tevens leed patiënt sedert zijn jeugd aan een paradontose met granulomateuze pockets. Na intracutane tests met uit de proctitis-haard geïsoleerde microben (*E. coli* en *N. catarrhalis*), welke positief uitvielen, trad een recidief van de huidverschijnselen op. Terzelfdertijd werd echter ook het gebit gesaneerd. Er werd een duidelijk verhoogde AST gevonden (800 E). Mede op grond van deze bevindingen spreekt schrijver zich uit voor een infectieuze c.q. infectieus-allergische genese van de huidaandoening.

EHLERS (1961) beschrijft als „Vasculäres Mikroid unter dem Bilde einer papulösen Arteriolitis allergica” huidverschijnselen bij een kind van 9 maanden, welke bestonden uit bruinrode papels, die ten dele enigszins ingezonken en met een hemorragisch korstje bedekt waren. De dermatose was gelokaliseerd aan extremiteiten, nates en wangen. Ongeveer een week voor het ontstaan van de huidverschijnselen was een infectie der bovenste luchtwegen opgetreden. Afwijkingen op een röntgenfoto van de thorax duiden op een bronchitis. De aandoening verdween in enkele weken en recidiveerde niet. Bij histologisch onderzoek werden vrij typische afwijkingen aan kleine cutane vaatjes gezien, waarbij overigens histiomonocytaire celementen wat meer op de voorgrond traden dan gewoonlijk het geval is; hiernaast werden talrijke eosinofiele leukocyten gezien.

PASCHOUD (1961) vermeldt de ziektegeschiedenis van een patiënt van 20 jaar, waarbij

de allergische vasculitis (het betrof hier waarschijnlijk een polymorf-nodulair type) na een angina was ontstaan. De aandoening toonde een meer subchronisch beloop. Bij onderzoek werd een chronische tonsillitis gevonden. Antibiotische therapie (streptomycine!) bracht geen verbetering.

Enkele andere gevallen, onder een enigszins afwijkende benaming gepubliceerd, konden eveneens zonder veel moeite als vormen van a.(v.)a.c.s. worden herkend.

Zo beschreef FREUND (1957) als „Purpura necroticans vom klinischen Aussehen eines papulonekrotischen Tuberkulids” bij een patiënt van 48 jaar huidverschijnselen aan de onderbenen, bestaande uit ten dele hemorragische maculae en „noduli”. In verschillende efflorescenties traden naderhand weefseldefecten op met necrotische bodem. Mogelijk was hier primair een hemorragisch type van a.(v.)a.c.s. in het spel, met secundaire vorming van necrotische ulcera zoals met name aan het onderste derde deel van het onderbeen bij slechte circulatie wel eens vaker gezien wordt. De aandoening was ontstaan een maand na chirurgische behandeling van een oude recidiverende osteomyelitis aan een der onderbenen (postoperatief werd penicilline-streptomycine gegeven). Bij verder onderzoek kwam bovendien als „focaal infect” een tandwortelabces en een tonsillitis aan het licht. Schrijver besluit tot een bacteriële genese van de huidverschijnselen en beschouwt de aandoening als een microbide.

Als „recurrent hemorrhagic purpura of the legs” noemt WOLF (1958) recidiverende huidverschijnselen bij een vrouw van 27 jaar, welke reeds 10 maanden bestonden en de eerste maal waren opgetreden in aansluiting aan een tonsillitis. Ook aan enkele recidieven ging een keelontsteking vooraf. De huidverschijnselen, welke vergezeld gingen van symptomen van de kant der gewrichten (knieën, enkels) kunnen worden geïdentificeerd met het hemorragisch type van a.(v.)a.c.s. Secundair ontwikkelden zich naderhand uit sommige efflorescenties, met name aan het onderste $\frac{1}{3}$ deel van de onderbenen, vesiculae en oppervlakkige ulcera. In een discussie opmerking over deze mededeling meende Pascher hier te maken te hebben met een necrotiserende vasculitis, waarschijnlijk op basis van een streptococceninfectie. Hij wijst op een mededeling van SLEPYAN (1951), die in Wereldoorlog II bij verschillende soldaten purpura aan de onderbenen zag, die 10 dagen na een infectie van de bovenste luchtwegen waren ontstaan. Nadere bijzonderheden over het histologische beeld en het bacteriologisch onderzoek vermeldde hij hierbij niet.

b. Vele aanvullende gegevens over de aetiologie der hier ter discussie staande cutane syndromen zijn te vinden in de literatuur, die betrekking heeft op: *Purpura Henoch-Schoenlein, purpura rheumatica, anaphylactoides purpura* etc.

Zoals gezegd kunnen deze ziektebeelden bij het hemorragisch c.q. maculo-hemorragisch type van a.(v.)a.c.s. worden ondergebracht.

Reeds Schoenlein (1837) wees op de betekenis van een voorafgegane „verkoudheid” voor het ontstaan van purpura Henoch-Schoenlein en later hechtte ook GLANZMANN (1920) waarde aan een voorafgegane infectie, met name van de bovenste luchtwegen. Glanzmann beschreef enkele gevallen van purpura Henoch-Schoenlein ontstaan in aansluiting aan een otitis media en roodvonk en meende, dat een voorafgegane bacteriële infectie met eventuele sensibilisatie voor het betreffende microorganisme voor de aetio-pathogenese van betekenis zou kunnen zijn. Ook SMITH en BERTRAM (1926), BOX (1933), FOX en ENZER (1938) zagen purpura Henoch-Schoenlein optreden in aansluiting aan roodvonk. BURNET (1923) noemt infecties met *E. coli*. Ook COKE (1931) meende argumenten naar voren te kunnen brengen voor een bacteriële c.q. bacteriële-allergische genese van purpura Henoch-Schoenlein. Hij kweekte bij een patiënt streptococci uit de darm, zag sterk positieve intracutane huidreacties met een

hiervan bereid autovaccin, terwijl enkele dagen na deze intracutane test een nieuwe huidruptie ontstond. Het optreden hiervan schreef hij toe aan de provocerende invloed van de voorafgegangene injectie. Bij een poging tot desensibilisatie met het bewuste vaccin zag hij goede resultaten. DAVIS (1948) zag het ziektebeeld ontstaan in aansluiting aan een tonsillitis.

Vooral uit meer recente pediatrische literatuur kunnen gedetailleerder gegevens worden verkregen. GAIRDNER (1948) kwam naar aanleiding van een onderzoek bij 12 patiënten (10 kinderen en 2 volwassenen) met purpura Henoch-Schoenlein tot de volgende resultaten. Bij 5 patiënten bestonden anamnestiche aanknopingspunten voor een voorafgegangene infectie, veelal een keelaandoening. Bij 5 kinderen, die kort tevoren een purpura Henoch-Schoenlein hadden doorgemaakt, of waarbij de huidverschijnselen nog niet geheel waren verdwenen, gaven acute ontstekingsprocessen van de bovenste luchtwegen exacerbatie of recidief van de huidverschijnselen. Bij 6 (van de 12) patiënten werd een keelafstrijk verricht, waarbij in 5 gevallen β -hemolytische streptococci werden gekweekt. Als controle werd bij een groep van 10 kinderen van dezelfde leeftijdsklasse eveneens bacteriologisch onderzoek verricht. Hierbij werd slechts eenmaal een positieve kweek op β -hemolytische streptococci gezien. Later kwamen 6 nieuwe gevallen van purpura Henoch-Schoenlein ter observatie. In alle gevallen werden uit een keelafstrijk β -hemolytische streptococci gekweekt. Bij 4 van deze kinderen was een tonsillitis aan het ontstaan van de huidverschijnselen voorafgegaan. Gairdner concludeert: a) keelklachten gaan vaak vooraf aan het ontstaan van een purpura Henoch-Schoenlein; b) latere, intercurrente, streptococcinfecties geven vaak een recidief of exacerbatie van het syndroom; c) een belangrijk deel van de patiënten met purpura Henoch-Schoenlein herbergt β -hemolytische streptococci in de keel. Hij besluit dan ook, dat speciaal β -hemolytische streptococcinfecties van de bovenste luchtwegen een dominerende aetiologische rol in vele gevallen van dit ziektebeeld spelen.

KREIDBERG, DAMESHEK en LATTORRACA (1955) zagen bij 15 patiënten met purpura Henoch-Schoenlein, alle kinderen tussen 2-9 jaar, in 14 gevallen een voorafgegangene infectie van de bovenste luchtwegen (één van deze 14 kinderen had juist mazelen gehad). Bij het patiëntje, dat overbleef bestond pyurie. Slechts in één geval werden β -hemolytische streptococci gekweekt, doch alle patiëntjes waren tevoren met antibiotica behandeld. LEWIS (1955) zag bij 139 kinderen met purpura Henoch-Schoenlein in 49.6 % der gevallen een voorafgegangene infectie van de bovenste luchtwegen. In 24.3 % der patiëntjes werden uit de keelholte β -hemolytische streptococci gekweekt. Als controle werden keelafstrijken van een groep van patiëntjes met diverse andere aandoeningen onderzocht. Hierbij bedroeg dit percentage 7.3. Ook hij acht een infectieuze genese waarschijnlijk en hecht daarbij vooral betekenis aan β -hemolytische streptococci.

Soortgelijke opvattingen huldigen WEGDWOOD en KLAUS (1955) en TVETERAS (1956).

Ons inziens zou het echter te ver voeren te zeer de nadruk te leggen op de oorzakelijke rol van β -hemolytische streptococci bij het tot stand komen van het syndroom, een zienswijze, zoals deze vooral uit de boven geciteerde pediatrische literatuur-gegevens naar voren komt.

Verder gaven ALLEN, DIAMOND en HOWELL (1960) een overzicht over hun bevindingen bij 131 kinderen van 6 maanden tot 16 jaar met purpura Henoch-Schoenlein. Bij 90 % van de kinderen ging aan het ontstaan van de huidsymptomen een infectieus proces vooraf. In 66 % van de gevallen was dit een infectie van de bovenste luchtwegen. Bij de overige 24 % bestond tevoren alleen temperatuurverhoging, zonder een duidelijk lokaliseerbaar infect.

Van CREVELD (1960) beschreef drie kinderen met purpura Henoch-Schoenlein. Bij 2 patiëntjes ging een nasofaryngitis, resp. een „angina”, aan het ontstaan der huidsymp-

tomen vooraf. Bij één van deze laatste 2 kinderen konden β -hemolytische streptococci uit een keelafstrijk worden geïsoleerd.

Publikaties, waaruit eveneens een causaal verband tussen een gelokaliseerd infect en purpura Henoch-Schoenlein aannemelijk leek, zijn verder nog de volgende:

KORTING, BELLER en KÖPPEL (1957) (recidiverend „Schönlein-artiges Exanthem” bij een man van 48 jaar, bij wie tevens een sinusitis maxillaris bestond). TÉMINE en CARLIN (1958) („Purpura anaphylactoïde necrotique” bij een man van 28 jaar met recidiverende angina tonsillaris; schrijvers melden geen duidelijke invloed van antibiotica of corticosteroiden). STÜTTGEN (1959) („Hämorrhagische Ekzemen und intestinale Purpura (Schönlein-Henoch)”; 2 patiënten, beide met een z.g. microbiële eczeem, dat secundair hemorragisch werd in de loop van een infectieus proces resp. een appendicitis en een lymfangitis en waarbij zich in het verdere verloop het volledige syndroom van Henoch-Schoenlein ontwikkelde).

Tenslotte beschreef BITTERSÖHL (1961) een geval van „necrotische vormen” van purpura Henoch-Schoenlein-Glanzmann*. Het gold een patiënte van 64 jaar, waarbij een angina 14 dagen aan het eerste optreden van de huidverschijnselen was voorafgegaan. De efflorescenties waren voornamelijk gelokaliseerd aan onderste extremiteiten, buik en nates en manifesteerden zich als ten dele wat oedemateuze purpuravlekken. Aan voeten en enkelstreek werden ook hemorragisch-bulleuze elementen gezien, waaruit zich later kleine ulcera ontwikkelden. Naderhand bleek tevens een urineweginfect (cystopyelonefritis) te bestaan, waarbij *E. coli* kon worden geïsoleerd.

c. *Leukoklastische microbiden.*

De voornaamste onder deze titel gepubliceerde gevallen zijn die, welke werden beschreven door G. MIESCHER (1946-1957) en STORCK (1951), wier opvatting omtrent de actio-pathogenese van dit ziektebeeld, dat identiek is met purpura Henoch-Schoenlein en daarmee ook met het hemorragische type van *a.(v.)a.c.s.*, in de inleiding van dit hoofdstuk reeds uitvoerig werd vermeld. Ook deze auteurs kenden bij hun gevallen in de eerste plaats aan een bacterieel infect een oorzakelijke betekenis toe.

d. *Maladie trisymptomatique* (polymorf-nodulair type *a.(v.)a.c.s.*).

Onder deze diagnose delen GOUGEROT, MEYER en GASCOUIN (1950) de ziektegeschiedenis mee van een patiënte van 23 jaar, waarbij de aandoening 3 weken na een rinofaryngitis was opgetreden. Bij onderzoek werd een chronische tonsillitis gevonden. Na een penicillinekuur bleven nieuwe huidsymptomen achterwege (post of propter?). Verder zagen de SABLET, GUILAINE en BOUCARA (1959) een dergelijke patiënte van 56 jaar, waarbij de huidverschijnselen kort na een angina waren ontstaan.

e. *Papulo-necrotische variant van a.(v.)a.c.s.*

Als zodanig beschreven KRÜGER en WEISE (1959) een drietal gevallen, die aanvankelijk als parapsoriasis acuta Mucha-Habermann waren gediagnosticeerd. Zij konden bij deze patiënten focale infectiehaarden aantonen (recidiverende angina, recidiverende otitis

* De benaming „necrotische vormen” van purpura Henoch-Schoenlein etc. kan tot verwarring met het papulo-necrotische type van *a.(v.)a.c.s.* aanleiding geven en is daarom misschien niet zeer gelukkig gekozen. Zo ging het in enige der bovenvermelde publikaties zeer waarschijnlijk om patiënten met een hemorragisch type van *a.(v.)a.c.s.* Zoals in het tweede hoofdstuk gezegd kunnen hierbij vooral aan de distale delen van de onderste extremiteiten, met name bij minder goede circulatieverhoudingen secundair (hemorragische) bullae en ulceraties ontstaan.

media en tandwortelgranulomen). Eén hunner patiënten, bij wie de aandoening reeds langer dan 6 maanden bestond, genas na tonsillectomie.

f. *Het zog. Lucio fenomeen.*

Dit wordt gezien bij diffuse lepromateuze lepra. Er ontstaan bij deze patiënten episodisch optredende huidverschijnselen van een betrekkelijk vluchtig karakter, welke zich manifesteren als veelal grillig begrensde erythemateuze vlekken, vaak met een duidelijk hemorragisch centrum; daarnaast kunnen ook „nodulaire” elementen worden gezien. De efflorescenties worden aangetroffen temidden van diffuus lepromateus weefsel en zijn vooral aan de onderste extremiteiten en nates gelokaliseerd (vgl. Hoofdstuk IV, blz. 69). LATAPI (1948) uitte de veronderstelling, dat andere microorganismen dan de leprabacil bij de ontstaanswijze van het fenomeen een belangrijke rol zouden spelen. Hij zag deze huidverschijnselen optreden in aansluiting aan tonsillitis, sinusitis en bij secundaire infectie van leprahaarden.

Histologisch wordt naast lepromateuze veranderingen het beeld van a.(v.)a.c.s. gezien; daar microorganismen van verschillende aard voor dit laatste ziektebeeld waarschijnlijk een causale betekenis hebben, acht Ruiter deze bevinding een belangrijke steun voor Latapi's opvatting. KAMP, LEIKER en FRENKEN (1962) beschreven 2 patiënten met een diffuse lepromateuze lepra, waarbij een Lucio fenomeen tot ontwikkeling kwam. De hierbij aangetroffen afwijkingen der kleine huidvaten waren typisch voor a.(v.)a.c.s. In het eerste geval werd een duidelijk verhoogde AST gezien (2400 E). Na een behandeling met antibiotica verdwenen de huidverschijnselen vrij snel. Enkele maanden later was de AST gedaald tot 450 E. Bij de tweede patiënt was de aandoening opgetreden in aansluiting aan een traumatische, secundair geïnfecteerde verwonding van het rechter been. Ook hier was de AST verhoogd (600 E). In dit geval werd eveneens na antibiotica snelle teruggang van de vasculitisverschijnselen gezien.

B. MEDICAMENTEN.

Ook een mogelijke rol van medicamenten bij de ontstaanswijze van a.(v.)a.c.s. dient in overweging te worden genomen. Alvorens op onze eigen desbetreffende waarnemingen nader in te gaan volgen hieronder enkele van de belangrijkste publikaties, waarin dit probleem ter sprake is gebracht.

STORCK (1951) vermeldt bij 14 patiënten met leukoklastische microbiden slechts in één geval voorafgaand gebruik van medicamenten. Dit was bij een vrouw van 75 jaar met een sinds jaren recidiverende erysipelas aan bovenbenen en anogenitaalstreek. Op de 3e dag van een penicillinebehandeling traden multipale purpura-efflorescenties, hemorragische papels en noduli in en om de reeds in regressie verkerende erysipelashaard op, welke elementen bij histologisch onderzoek alle kenmerken van een a.(v.)a.c.s. toonden. (N.B. Voorafgaande aan de penicillinebehandeling was 3 dagen een sulfapreparaat gegeven). Bij een recidief van de erysipelasverschijnselen enige tijd later, werd wederom penicilline gegeven, zonder dat dit echter tot hernieuwd optreden van bovengenoemde huidafwijkingen aanleiding gaf.

Storck ziet het ontstaan van het vasculitisbeeld in dit geval niet zozeer als een afspiegeling van een penicilline-allergie, maar veeleer als een „Herxheimerse” reactie op afbraak van streptococci in het erysipelas-gebied (vgl. G. MIESCHER 1957).

In een later artikel (1955) uit STORCK de veronderstelling, dat z.g. anaphylactoiden

purpura zowel een medicamenteus- als ook een bacterieel-allergische genese kunnen bezitten. Klinisch zouden beide vormen niet van elkaar zijn te onderscheiden. Bij histologisch onderzoek zouden echter de gevallen berustend op een medicamenteuze allergie, gekenmerkt zijn door overwegend lymfocytair ontstekingsinfiltraat met slechts enkele polynucleaire leukocyten om verwijde cutane vaatjes, welke endotheel-zwelling tonen. Bij de „microbiële” gevallen zou daarentegen het leukocytaire element met kernverval meer op de voorgrond staan („leukoklastisch microbide”). Hij illustreert deze opvatting vervolgens aan de hand van een geval, waarbij om niet vermelde reden streptomycine werd gegeven en als oorzaak werd beschouwd. De schrijver hecht bij deze gevallen verder diagnostische waarde aan de zog. trombocytopenische index, waarbij na reëxpositie met het betreffende medicament een tijdelijke daling van het aantal trombocyten van minstens 15 % significant zou zijn voor de oorzakelijke betekenis hiervan. Dit deed zich ook in voornoemd geval voor.

P. MIESCHER (1957) vermeldt geen gegevens over voorafgaand gebruik van medicamenten bij de door hem beschreven patiënten met purpura Henoch-Schoenlein. Hij deelt evenwel de mening van STORCK (1955), dat medicamenten (en ook voedingsmiddelen) een oorzaak kunnen vormen van de purpura Henoch-Schoenlein, waarbij de histopathologische veranderingen in deze gevallen meer gekenmerkt worden door een omschreven perivasculaire reactie met mononucleaire elementen. Hij ondersteunt deze opvatting nog met een eigen waarneming, samen met REYMOND en RITTER (1956), waarbij na sulfagebruik gewrichtsklachten en purpurasymptomen aan de extremiteten ontstonden. Bij histologisch onderzoek werden cutane perivasculaire ontstekingsinfiltraatjes gezien, voornamelijk opgebouwd uit rondcellen.

Overigens wijst P. Miescher op de lacunes in onze kennis aangaande de histologie van de medicamenteuze, vasculaire purpuravormen, waarover nog geen systematisch onderzoek is verricht (1957).

Belangwekkend is de opvatting van G. MIESCHER (1957), die meent, dat de bij a.(v.)a.c.s. gevonden histologische veranderingen (inzonderheid het op de voorgrond treden van polynucleaire leukocyten met aanzienlijk kernverval) een argument vormen ten gunste van een bacteriële c.q. bacterieel-allergische genese (vgl. hoofdstuk VI; Pathogenese). Hij meent, dat geneesmiddelen, met name chemotherapeutica en antibiotica, in deze gevallen op zich zelf niet verantwoordelijk voor de huidverschijnselen zijn, maar dat hun werkingsmechanisme veeleer dat van een „activator” is, waardoor infectiehaarden „gemobiliseerd” worden.

Bovengenoemde theorieën behoeven wel enige toelichting. Zoals blijkt betrekken zowel Storck als P. Miescher bij hun gevolgtrekkingen het histopathologisch substraat der huidlaesies. Het blijft echter de vraag of men zo ver mag gaan een bepaald histologisch beeld te correleren met een bepaalde ziekteoorzaak. Hieraan zal alleen enige waarde mogen worden toegekend wanneer het blijkt, dat op grotere schaal vergelijkende onderzoeken zijn verricht. Waarschijnlijk hangt het histologische beeld bij a.(v.)a.c.s. ook enigszins af van de ouderdom der biopsie. Wat de „activator” theorie van G. Miescher aangaat, zo lijkt deze, wanneer het om antibiotica en sulfapreparaten gaat, wel aanvaardbaar. Moeilijker is het barbituraten, salicylverbindingen e.d. in dit licht te zien. Overigens zagen wij een zeer uitgebreide a.(v.)a.c.s. met een typisch histologisch substraat optreden bij een patiënt, die luminal gebruikte en waarbij een gericht

onderzoek geen focale infecties aan de dag bracht (vgl. blz. 114). Opmerkelijk is ook een waarneming van WINKELMAN (1958–1960), die patiënten zag met cutane allergische vasculitis, ontstaan in aansluiting aan contact met chemicaliën als insecticiden en onkruidverdelgers. Opgemerkt dient te worden, dat in de laatstgenoemde gevallen de histologische beelden karakteristiek waren.

Onze conclusies omtrent een mogelijke rol van medicamenten in de ontstaanswijze van a.(v.)a.c.s. bij de EIGEN PATIËNTEN steunen in hoofdzaak op anamnese en klinische waarnemingen.

Epi- en intracutane huidtests hebben weinig waarde als onderzoeksmethoden ter opsporing van een medicamenteuze allergie. (SULZBERGER e.m. 1945; G. MIESCHER 1946; BEERMAN 1952; BURCKHARDT 1962). Serologisch onderzoek naar een eventuele medicamenteuze allergie bleef bij de in dit proefschrift beschreven patiënten achterwege. Zeer vele methodes zijn in dit verband de laatste jaren beproefd, zonder dat dit tot een bruikbare routinemethode leidde: P. MIESCHER (1964) meent dan ook, dat alleen bij gelijktijdige toepassing van een groot aantal testmethodes, men in incidentele gevallen erin kan slagen het bewijs van een medicamenteuze allergie te leveren.

Aan de hand van de ziektegeschiedenissen van de eigen patiënten werd nagegaan in hoeverre hierbij argumenten voor of tegen een causale rol van medicamenten konden worden gevonden.

Bij de *gevallen met een meer chronisch karakter* (9 van de 21 patiënten) waren hiervoor weinig aanknopingspunten te vinden.

Pat. nr. 8 (hemorragisch type) gebruikte reeds langere tijd in verband met angina pectoris klachten, naast nitrobaatabletten analgetica (bevattende antipyrine en fenacetine). Na staken hiervan en overschakeling op andere, chemisch niet verwante preparaten, duurden de huidverschijnselen echter onverminderd voort.

Bij pat. nr. 20 (polymorf-nodulair type) zou de aandoening oorspronkelijk zijn begonnen na gebruik van „galblaatabletten” (waarvan de samenstelling niet kon worden achterhaald). Daar de aandoening intussen reeds langer dan 10 jaar bestaat, lijkt verband met dit geneesmiddel weinig waarschijnlijk.

Beter te beoordelen was de mogelijke betekenis van medicamenten bij de *gevallen*, waarbij de huidverschijnselen *van relatief korte duur* waren (12 van de 21 patiënten).

Bij een aantal tot deze groep behorende patiënten traden de huidafwijkingen in aansluiting aan een behandeling van bacteriële infecten met sulfapreparaten of antibiotica op. Hier genazen de patiënten in de regel na staken van de behandeling in betrekkelijk korte tijd. Uit de aard der zaak is in een deel der gevallen een spontane genezing niet uit te sluiten.

Bij 2 patiënten (5 en 6) (met resp. een bronchuscarcinoom en een prostaatcarcinoom) traden huidveranderingen op tijdens resp. in aansluiting aan

een behandeling met antibiotica (penicilline-streptomycine-chloromycetine) in de postoperatieve fase. Na staken van deze antibiotische therapie ging in beide gevallen de dermatose in enkele dagen terug en traden geen nieuwe huidverschijnselen meer op. Vooral bij deze patiënten lijkt de hypothese van G. Miescher, die aan versterkte afbraak van bacteriën in een bepaalde infectiehaard onder invloed van medicamenten aetiologisch betekenis toekent, aantrekkelijk. In wat mindere mate geldt dit ook voor de patiënten 14 en 15 dezer groep, waarbij de dermatose enkele weken na griep en keelklachten resp. angina, waarvoor in beide gevallen een sulfapreparaat was gegeven, ontstond. De huidverschijnselen gingen in de loop van één tot twee maanden geleidelijk terug. Bij patiënt nr. 15 ontstonden aanvankelijk nog geregeld nieuwe efflorescenties.

Gevalen, die hiermee enigszins te vergelijken zijn, werden o.m. door HABER en WILSON (1955) beschreven. Deze maakten melding van 2 patiënten, waarbij de huidsymptomen na behandeling van een acute tonsillitis met een sulfapreparaat waren opgetreden. Bij één van deze patiënten bleef de aandoening na staken van het medicament voortdurend recidiveren, tot 1½ jaar na het begin van de eerste symptomen.

ROSTENBERG (1957) beschrijft het ontstaan van de typische huidveranderingen \pm 14 dagen na een penicillinebehandeling in verband met een geïnfecteerde wond; ook hier duurden de cutane verschijnselen na een half jaar nog steeds voort.

Tenslotte ontstonden de huidverschijnselen bij patiënt nr. 3 na aspirinegebruik (in verband met „influenza”). Drie jaar tevoren zouden eveneens purpura na gebruik van aspirine zijn opgetreden.

Anderzijds werden echter dezelfde huidverschijnselen met eenzelfde histopathologisch beeld en soortgelijk verloop, ook bij de vijf andere tot deze groep behorende patiënten gezien, in welke gevallen voorafgaand gebruik van medicamenten ten enenmale werd ontkend.

Bij een later ter observatie gekomen patiënt, waarbij een gericht onderzoek op focale infecten geen bijzonderheden opleverde, werd het optreden van a.(v.)a.c.s. als gevolg van een luminalovergevoeligheid overwogen.

Het betrof hier een man van 60 jaar met een zeer uitgebreide a.(v.)a.c.s. aan romp en extremiteiten (hemorragisch type). Na staken van het gewraakte medicament (luminal) traden in een tijdsverloop van 6-8 weken nog enkele kleinere erupties op, daarna werden geen nieuwe huidverschijnselen meer gezien.

Dit is het enige door ons waargenomen geval, waarbij van een zuivere medicamenteuze allergie zou kunnen worden gesproken; merkwaardig blijft dan toch, dat deze patiënt reeds 12 jaar, zonder enige bijverschijnselen, luminal gebruikte.

Een tweede vraag is, in hoeverre medicamenten, met name chemotherapeutica en antibiotica, het beloop van a.(v.)a.c.s. kunnen beïnvloeden. Bij

de eigen patiënten hadden in 3 gevallen antibiotica geen duidelijk effect en waren niet in staat verdere recidieven te voorkomen: patiënt nr. 1 kreeg aanvankelijk penicilline zonder effect, ook bij patiënt nr. 2 was dit het geval evenals bij patiënt nr. 20, bij wie behalve penicilline in het verdere verloop nog verschillende breed spectrum-antibiotica werden gegeven, zonder enige invloed op de huidverschijnselen.

Bij een drietal andere patiënten zou een meer gunstige, zij het dan ook veelal tijdelijke, werking van antibiotica of sulfapreparaten kunnen worden overwogen; patiënt nr. 12 werd door zijn behandelend arts in de beginperiode der ziekteverschijnselen met een sulfapreparaat behandeld, waarna hij 9 maanden klachtenvrij zou zijn gebleven. Een hernieuwde sulfakuur had later, toen een recidief optrad, echter geen effect meer. Bij patiënt nr. 19 zouden na penicilline en terramycine duidelijk langere symptoomvrije intervallen zijn opgetreden dan tevoren het geval was. Bij patiënt nr. 21 (met bronchiëctasieën en recidiverende sputuminfecten), die reeds enige jaren aan een recidiverende a.(v.)a.c.s. (papulo-necrotisch type) leed en aanvankelijk verschillende malen met penicilline, streptomycine en sulfa was behandeld, zonder dat hiervan een duidelijk effect op de huidverschijnselen was gezien, zagen wij de symptomen tenslotte na herhaalde chloromycetinekuren verdwijnen. Het blijft bij deze gevallen uiteraard moeilijk tussen het post en het propter te onderscheiden.

Hiertegenover staat een duidelijke verslechtering van de toestand door penicilline bij patiënt nr. 4, bij wie op de 7e dag van de behandeling met dit antibioticum een uitgebreid recidief van de huidverschijnselen ontstond, dat tevens met het optreden van thromboflebitis migrans aan de armen gepaard ging.

Willen wij conclusies uit de door ons gedane ervaringen trekken, dan is hierbij een zekere terughoudendheid op zijn plaats. Zo waren er enkele gevallen, waarbij de rol van medicamenten (in het bijzonder antibiotica en sulfapreparaten) als „activators” van gelokaliseerde infecten, die op hun beurt voor het optreden van a.(v.)a.c.s. waarschijnlijk verantwoordelijk gesteld moesten worden, zou kunnen worden overwogen. In andere gevallen daarentegen kwam dit minder duidelijk naar voren en was ook een andere interpretatie mogelijk. Anderzijds werd een geval gezien, waarbij veeleer een zuivere medicamenteuze overgevoeligheid in het spel scheen te zijn. Hierbij waren ook de histologische beelden karakteristiek (o.m. leukocyteninfiltraten met kernverval).

De toepassingsmogelijkheden van tegen infecties gerichte medicamenten

bij a.(v.)a.c.s. schijnen zeer beperkt te zijn. In verschillende gevallen ging van hen geen enkele werking uit. In enkele andere kreeg men soms de indruk, dat een uitwerking in positieve zin, doch in beperkte mate, aanwezig was. Hiertegenover staat, dat ook verslechtering in aansluiting aan deze middelen gezien werd, zodat bij de toepassing hiervan zelfs voorzichtigheid geboden schijnt te zijn.

C. VOEDINGSMIDDELEN.

Het is vooral in de oudere literatuur over purpura Henoch-Schoenlein, dat meer aandacht wordt geschonken en vaak ook wel de nadruk wordt gelegd op de rol van voedingsmiddelen bij de ontstaanswijze van dit ziektebeeld.

Dergelijke publikaties zijn onder meer afkomstig van GALLOWAY (1903): noten, bramen; van SACHS (1916): ansjovis en van ALEXANDER en EYERMANN (1927-1929-1935). De laatstgenoemde auteurs beschreven 9 patiënten, waarbij zij meenden, dat een voedingsmiddel als oorzakelijke factor kon worden beschouwd. Soms kwamen hiervoor meerdere bij dezelfde patiënt in aanmerking; als voedingsallergenen noemen zij bij deze patiënten o.a. melkprodukten, eieren, tarwemeel, bonen, uien, varkensvlees, kippevlees, pruimen en aardbeien. BARTHELME (1930) nam een overgevoeligheid voor tarwemeel en eidooier aan; DIAMOND (1936) verzamelde 9 patiënten met anaphylactoïde purpura en noemt als oorzaak onder meer melk, tomaten, chocolade en haver-mout. Ook HAMPTON (1941) noemt een veelheid van voedingsmiddelen als causaal agens bij purpura Henoch-Schoenlein. Garnalen en kabeljauw worden door JENSEN (1955) genoemd; herhaalde recidieven werden na expositie met deze voedselallergenen gezien. Ook scarificatietesten met garnalen en „visallergeen” vielen positief uit.

Interessant in dit verband zijn de tegenover elkaar staande opvattingen van GAIRDNER (1948) en ACKROYD (1953). GAIRDNER (1948) trekt in een terugblik over de literatuur aangaande dit onderwerp (met name betrof het hier de publikaties van Alexander en Eyermann, Hampton en Diamond) de daarin gestelde diagnose (purpura Henoch-Schoenlein) in twijfel. Hij meent, dat in geen enkel geval aan de benodigde criteria is voldaan. De beschrijving van het huidbeeld in deze gevallen was veelal zeer summier en werd zonder verdere details als purpura aangeduid. Daarnaast vormde buikpijn meestal de enige klacht. De gevallen betroffen in meerderheid vrouwelijke volwassenen. Ook de veelheid van voedselallergenen, welke soms bij één enkele patiënt voor de huidverschijnselen verantwoordelijk werd gesteld, lijkt hem niet goed verklaarbaar.

Een uitzondering maakt Gairdner voor een door BROWN (1946) beschreven geval van purpura Henoch-Schoenlein bij een jongen van 9 jaar. Hierbij zou de oorzaak van dit ziektebeeld (naast huidverschijnselen werden ook symptomen van de kant van maagdarmkanaal, gewrichten en nieren

waargenomen) in een overgevoeligheid voor tomaten hebben gelegen.

ACKROYD (1953) daarentegen is één van de weinige auteurs, die aangaande de actio-pathogenese van de purpura Henoch-Schoenlein vooral aan een voedselallergie betekenis toekent. Door middel van een zorgvuldig opgenomen anamnese, reëxpositietests en eliminatiediëten zouden vele gevallen van purpura Henoch-Schoenlein z.i. op een voedselallergie blijken te berusten.

Opgemerkt dient te worden, dat de in de literatuur genoemde gevallen van Schoenlein-Henochse purpura, waaraan een voedingsallergie ten grondslag zou liggen, onder meer doordat geen histologische bijzonderheden worden gegeven, dikwijls moeilijk te beoordelen zijn; hierop werd ook reeds door GAIRDNER (1948) gewezen.

In de publikaties van G. en P. MIESCHER (1957) vinden voedingsmiddelen als oorzakelijk moment nauwelijks vermelding. P. MIESCHER, REYMOND en RITTER trekken deze mogelijkheid zelfs, o.a. op grond van een afwijkend histologisch beeld van de purpura-elementen in deze gevallen (1956), in twijfel. STORCK (1951) vond bij zijn patiënten met leukoklastische microbiden evenmin argumenten voor een voedselallergie.

Bij onze *eigen patiënten* werden anamnestiche geen aanwijzingen gevonden voor een mogelijke oorzakelijke rol van voedingsmiddelen.

In sommige gevallen (1-4-8-11-18-21) werden cutane en intracutane huidtests verricht met nutritieve allergenen, alle met negatief resultaat. Eenzelfde ervaring werd opgedaan bij 20 patiënten met a.(v.)a.c.s., welke op een later tijdstip ter observatie kwamen.

Als VERDERE MOGELIJKE OORZAKEN van een cutane allergische vasculitis worden wel genoemd: sera en vaccins (WEINGÄRTNER 1941: na pokkenvaccinatie); arthropodae (BURKE en JELLINEK 1954, TVETERAS 1956: na een wespensteek); wormen (v. CREVELD 1960: ascariden); SALAMON (1958) vond bij een patiënt van 37 jaar met een „arteriolitis allergica cutis” eveneens ascariden, maar kent aan deze bevinding geen aetiologische betekenis toe.

Tenslotte zouden wij onze beschouwingen over de aetiologie van deze cutane syndromen als volgt willen samenvatten.

Een belangrijk argument ten gunste van de rol, welke bacteriën bij het tot stand komen van a.(v.)a.c.s. spelen, is de relatie in tijd tussen het optreden van een bacterieel infect en het ontstaan der huidrupties. Vooral bij gevallen van kortere duur bleek bijna steeds een bacterieel infect ge-

middeld veertien dagen aan de huidverschijnselen vooraf te zijn gegaan. Ook kon in deze gevallen bij een desbetreffend onderzoek steeds een infectiehaard worden aangetoond. Bij verschillende patiënten kon aard en activiteit van dit „focus” door aanvullend (bacteriologisch en serologisch) onderzoek nog nader worden gepreciseerd.

Bij de gevallen met chronisch beloop lagen de verhoudingen veel minder duidelijk. Weliswaar bestonden ook hier een aantal aanwijzingen, dat infectiehaarden mede verantwoordelijk voor de huidruptie te stellen waren maar toch waren deze bevindingen te incidenteel en bezaten als argument voor bovengenoemde hypothese onvoldoende bewijskracht.

Een „autosensibilisatie”, geïnduceerd door een (latent) bacterieel proces, zou speciaal in deze gevallen kunnen worden overwogen en wel in analogie met soortgelijke theorieën over de ontstaanswijze van sommige collagenosen.

Een verdwijnen van de huidruptie na sanering van lokale infecten waaraan men een oorzakelijke betekenis toekent, wordt gaarne gebruikt als argument voor de samenhang tussen de huidrupties en het bacterieel focus. Een dergelijke waarneming deden wij bij twee van onze eigen gevallen (pat. 9 en pat. 11). Ook opflakkering van de huidverschijnselen kort na eliminatie van een daarvoor in aanmerking komend focaal infect, hetgeen bij een tweetal andere patiënten (pat. 17 en pat. E (tabel 3, blz. 104–105)) werd gezien, kan ten gunste van de ter discussie staande hypothese worden aangevoerd.

Als een hiermee vergelijkbaar argument kan een door ons gedane waarneming worden beschouwd (pat. 8), waarbij in aansluiting aan intracutane huidtests met bacteriële antigenen (welke na 24 uur positieve, zwak hemorragische reacties toonden) een recidief van de huidverschijnselen optrad. Dit verschijnsel is ook door andere auteurs waargenomen.

Of sanering van infectiehaarden door middel van sulfapreparaten of antibiotica in de bewijsvoering kan worden betrokken lijkt, temeer daar de rol van deze medicamenten nog niet in elk opzicht duidelijk is, misschien te ver gaand. Bij enkele onzer patiënten (steeds waren dit gevallen met een chronisch beloop) werd een tijdelijke verbetering of een verlenging van de symptoomvrije intervallen waargenomen na een behandeling met genoemde antibacteriële middelen (pat. 12 en pat. 19); bij enkele andere patiënten (pat. 21 en pat. D tabel 3, blz. 104–105) trad tenslotte een definitieve genezing op na langdurige behandeling met een breed spectrum antibioticum resp. met penicilline. Het onderscheid tussen het post en het propter blijft hier echter moeilijk, want anderzijds werd bv. bij patiënt 1 aanvankelijk penicilline gegeven zonder enig effect, terwijl bij patiënt 4 zelfs een

duidelijke verslechtering tijdens een penicillinebehandeling werd gezien („activering” van een focaal infect?).

Het vraagstuk van de invloed van medicamenten op het ontstaan van de huidverschijnselen is, mede door de relatieve ontoereikendheid der beschikbare methoden en de moeilijke interpretatie van de hiermee verkregen gegevens, voor onderzoek nog weinig toegankelijk. Ook is de rol van medicamenten bij het ontstaan van a.(v.)a.c.s. daarom moeilijk te beoordelen omdat deze in een belangrijk deel van de gevallen als „activators” van focale infecten schijnen te kunnen fungeren.

Dit neemt niet weg, dat enkele gevallen zijn gepubliceerd (RUITER 1956, KORTING 1957) die ervoor pleiten, dat een zuivere medicamenteuze allergie (o.m. barbituraten) aan een cutane allergische vasculitis ten grondslag kan liggen.

Pathogenese.

Door verschillende auteurs wordt bij de ter discussie staande huidrupties een *allergisch ontstaansmechanisme* aangenomen. De argumenten, welke voor deze opvatting zouden pleiten, zijn grotendeels van *klinische* aard. G. MIESCHER (1946–1957) wijst in dit verband op het episodisch karakter, de symmetrische lokalisatie en het „hyperergisch temperament” van de erupties. Klinische waarnemingen brachten hem er toe de huidverschijnselen als allergische strooireacties op herhaalde hematogene bacteriële uitzaaiingen vanuit focale infectiehaarden te beschouwen. Volgens deze auteur zou ook de onmogelijkheid in de huidlaesies bacteriën aan te tonen, voor een allergische genese hiervan pleiten.

De opvatting van RUITER (1948–1957) omtrent de pathogenese van a.(v.)a.c.s. komt reeds in de door hem gekozen benaming tot uitdrukking. Hij sprak zich uit voor een allergisch of verwant mechanisme, waarbij hij zich in grote lijnen bij de gedachtengang van G. Miescher aansloot. Ook werd hij bij zijn patiënten getroffen door het niet zo zeldzaam voorkomen van myalgieën, reumatoïde pijnen of vluchtige gewrichtszwellingen, die dikwijls aan de huidafwijkingen voorafgingen (1948–1953–1955–1963). Het „heftige” karakter van de efflorescenties, welke dikwijls een urticariële component toonden, zou eveneens voor een allergische genese pleiten (1951–1952; c.f. G. Miescher). Bij enkele van zijn patiënten viel hem bovendien het één- of meermalig optreden van typische vluchtige urticaria-erupties tijdens het ziektebeloop op (1954–1957–1963). Verder wees hij op het relatief frequent voorkomen van allergie in de persoonlijke- of familie-

anamnese van verschillende zijner patiënten. In enige meer recente artikelen (1962–1963) vestigde hij de aandacht op het tijdsinterval van gemiddeld 14 dagen tussen een voorafgaand lokaal infect en het optreden der eerste huidverschijnselen, een waarneming, die zijns inziens mogelijk op een sensibiliseringsproces zou kunnen wijzen.

Naar aanleiding van de pathogenese kan ook nog een toevallige waarneming worden vermeld, waarbij a.(v.)a.c.s. tezamen met het optreden van thromboflebitis migrans (saltans) werd gezien (patiënt 4, hoofdstuk II). Door een aantal auteurs wordt voor een deel der gevallen van deze vormen van flebitis een allergische ontstaanswijze aangenomen (HARRAVY 1952; SCHUPPLI 1959).

Overigens was Ruiter er zich wel van bewust, dat bewijzen voor een allergische genese in engere zin, d.w.z. op basis van een antigeen-antilichaamreactie, bij de groep der a.(v.)a.c.s. tot nu toe als ontoereikend moeten worden beschouwd. Daarom sprak hij naar aanleiding van de ontstaanswijze der huidrupties bij a.(v.)a.c.s. dan ook steeds van een *mogelijk allergisch of verwant mechanisme* en dit voorbehoud spiegelde zich ook af in de door hem gekozen benaming, waarbij het bijvoegsel allergisch steeds tussen aanhalingstekens werd vermeld.

Gaat men na, in hoeverre de hierboven genoemde klinische argumenten voor een allergische pathogenese der erupties op de in dit proefschrift beschreven en geanalyseerde gevallen (hoofdstuk II) van toepassing zijn, dan blijkt, dat dit steeds meer of minder volledig het geval was.

Als aanvulling hierop kan nog worden vermeld, dat bij 18 van deze patiënten naar het voorkomen van allergische aandoeningen in de persoonlijke en familieanamnese kon worden gevraagd. In 12 gevallen viel deze ondervraging negatief uit; bij de andere 6 patiënten traden of in de anamnese van de patiënt zelf (12 en 21) of in diens familie (5–9–12–18–20–21) en soms in beide (12 en 21), allergische aandoeningen als astma bronchiale, constitutioneel eczeem en hooikoorts aan de dag.

Door sommige auteurs wordt met betrekking tot een allergische genese ener afwijking ook betekenis aan de aard der *histologische* veranderingen toegekend. Het staat wel vast, dat vroeger de betekenis van het microscopische beeld in dit opzicht in belangrijke mate is overschat. In feite wordt thans algemeen aangenomen, dat er geen histologische beelden bestaan, die als karakteristiek voor een allergische ontstaanswijze kunnen worden beschouwd (SPIER 1961). Toch valt het op, dat met vaatendotheel-zwelling, leukocytenverval, eosinofilie en fibrinoïde veranderingen gepaard gaande weefselreacties relatief dikwijls bij bepaalde types van allergische weefselveranderingen worden aangetroffen. Misschien drukt KLINGE

(1943) dit nog het juiste uit, wanneer hij schrijft, dat dergelijke beelden de patholoog-anatoom er aan moeten herinneren, dat bij de betreffende afwijkingen aan de mogelijkheid ener allergische (allergisch-hyperergische) ontstaanswijze moet worden gedacht. Gezien de controverse, die over het mogelijk bij a.(v.)a.c.s. in aanmerking komende allergische reactietype heerst en waarbij ook het histologische substraat der huidlaesies is betrokken, lijkt het wenselijk enige componenten van het histologische beeld bij a.(v.)a.c.s. nog eens afzonderlijk te beschouwen.

Eosinofiele leukocyten, waarvan het voorkomen wel wordt beschouwd als een uiting van allergie, werden in de meeste histologische preparaten van onze patiënten weliswaar gezien zonder echter het microscopische beeld te beheersen. De mate van weefseleosinofilie wordt trouwens in verschillende publikaties over cutane allergische vasculitis zeer verschillend opgegeven, hetgeen zijn mogelijke oorzaak zou kunnen vinden in het tijdstip van de excisie. VON ALBERTINI (1954) is van mening, dat hoewel weefseleosinofilie vaak als begeleidend verschijnsel van een allergische reactie wordt gezien, deze toch meer moet worden opgevat als een normergisch antwoord op een pathogene prikkel, waartoe ook een antigeen-antilichaam-reactie moet worden gerekend. Zowel onder allergische als niet-allergische omstandigheden zouden stoffen (histamine etc.) in het weefsel vrij komen, welke in beide gevallen tot een weefseleosinofilie aanleiding kunnen geven. Ook G. MIESCHER (1957) meent, dat het vinden van eosinofiele leukocyten in het histologische beeld geen betrouwbaar criterium voor het aannemen van een allergische genese is. P. MIESCHER (1956-1957) die, zulks in tegenstelling tot de meeste andere auteurs, gelooft dat bij a.(v.)a.c.s. een allergisch mechanisme van het delayed type in het spel is, oppert de mogelijkheid, dat de aanwezigheid van eosinofielen in het histologisch substraat der vasculaire laesies er op zou kunnen wijzen, dat bij deze weefselbeelden soms tegelijkertijd een allergische reactie van het immediate type in het spel kan zijn.

Opvallend is bij a.(v.)a.c.s. de aanwezigheid van met uitgesproken kernverval gepaard gaande hoofdzakelijk uit leukocyten bestaande (perivasculaire) infiltraten. Het optreden van leukocyten in grote getale, die tevens een duidelijk kernverval tonen, is bij ontstekingsprocessen inzonderheid bij de meer acuut verlopende, niet ongewoon. Zo bij abscesvorming op grond van bacteriële ontsteking. Het opvallende bij de beelden, die bij a.(v.)a.c.s. worden gezien is echter, dat het optreden dezer met een zo uitgesproken kernverval gepaard gaande infiltraten hier geschiedt bij afwezigheid van microörganismen. Het is vooral het karakter van deze

abacteriële ontstekingsinfiltraten, welke voor G. MIESCHER aanleiding waren een vergelijking te trekken tussen het histopathologisch substraat der a.(v.)a.c.s. en dat van het z.g. *Arthus*-fenomeen. Ook de fibrinoïde veranderingen, die bij a.(v.)a.c.s. worden gezien, passen in het histologisch beeld van dit fenomeen, hoewel de meningen over het voorkomen van fibrinoïd bij het Arthus-fenomeen uiteenlopen. Volgens G. MIESCHER (1957) zouden bij een actief Arthus-fenomeen geen duidelijke fibrinoïde zwelling en vaatwandnecrose optreden. COCHRANE en WEIGLE (1958) noemen echter zowel in hun beschrijving van het histologische beeld van de omgekeerde passieve Arthus-reactie alsook bij dat van het klassieke Arthus-fenomeen lichte tot sterkere fibrinoïde vaatwandveranderingen. Zij zagen met hematoxyline-eosine rose gekleurd materiaal, dat de celstructuur in de vaatwand soms geheel maskeert. HABER (1955), PAGEL en TREIP (1958) noemen in beschouwingen over histologische aspecten van de Arthus-reactie fibrineafzetting in vaatwand en omgeving resp. fibrinoïde vaatwandnecrose. Het histologische beeld bij a.(v.)a.c.s. toont dus in zijn totaliteit een opmerkelijke overeenkomst met dat der Arthus-reactie. Niettemin menen sommige schrijvers (o.a. G. Miescher), dat er tussen beide histopathologische substraten enige verschillpunten aan te wijzen zijn. Als zodanig noemen zij bij de Arthus-reactie het sterker op de voorgrond treden van het interstitiële oedeem, de zwelling der bindweefselvezels, de veneuze stasis, leidende tot dilatatie van capillairen en venulae en het optreden van thrombi in deze vaatjes. Volgens onze ervaring gaat deze vergelijking echter niet geheel op. De urticariële component, die laesies bij a.(v.)a.c.s. zo dikwijls tonen, wijst er reeds op, dat in dergelijke gevallen interstitieel oedeem mag worden verwacht. Ruiter (zie hoofdstuk VII: histomorfogenese) beschreef en analyseerde uitvoerig fibrinoïde bindweefselzwelling bij enkele zijner patiënten. Microthrombi werden voornamelijk bij langer bestaande sterk geïnfilteerde laesies gezien. Anderzijds werd slechts eenmaal naast de voor a.(v.)a.c.s. typische vaatveranderingen, met stasis gepaard gaande dilatatie van venulae gevonden en wel tijdens de eerste opname van een patiënt (RUITER en BRANDSMA 1948), welke elders in dit proefschrift uitvoeriger werd beschreven (vgl. hoofdstuk IV, blz. 71). Waarom deze met stase gepaard gaande verwijding der venulae niet in de overige gevallen werd waargenomen, is niet duidelijk.

Ons lijkt het toe, dat de genoemde bezwaren, die tegen de overeenstemming tussen de histologische beelden bij a.(v.)a.c.s. en de Arthus-reactie zijn geopperd, slechts ten dele kunnen worden gehandhaafd. GAIRDNER (1948), LAYMON (1960), SPIER (1961) en verschillende andere

auteurs menen, o.i. met enig recht, dan ook in de vaatlaesies bij purpura Henoch-Schoenlein (= hemorragisch type van a.(v.)a.c.s.) een (klinisch) analogon van het Arthus-fenomeen te kunnen zien. Dit neemt niet weg, dat zolang het aan de vaatlaesies ten grondslag liggende mechanisme niet geheel tot klaarheid is gebracht, deze opvatting voorlopig als een hypothese moet worden beschouwd.

Een andere ontstaanswijze der vasculaire laesies wordt door P. MIESCHER (1956-1957) voorgestaan. In tegenstelling tot de bovengenoemde auteurs is hij van oordeel, dat de dominerende allergische reactiewijze bij a.(v.)a.c.s. er één van het *delayed type* is en dus geen reactie in de zin van het Arthus-fenomeen. Tot deze conclusie kwam hij voor een belangrijk deel op grond van klinisch-experimentele gegevens. Hij wees hierbij in de eerste plaats op positieve, late (ontstaan na 12-24 uur), vaak hemorragische huidreacties, welke bij patiënten met a.(v.)a.c.s. na intracutane inspuitingen met bacteriefiltraten of vaccins door hemzelf en enige andere auteurs zouden zijn gezien (G. MIESCHER 1946, STORCK 1951 en P. MIESCHER e.m. 1956-1957). Deze bevindingen, zo meende hij, wezen veeleer op het bestaan van een allergie van het z.g. *delayed type*. Hij meende verder er in geslaagd te zijn, de bij zijn patiënten veronderstelde (infectieus)-allergische reactietoestand door middel van gewassen vitale leukocyten afkomstig van deze patiënten met behulp van een Prausnitz-Küstner-techniek op een normergisch reagerend individu te hebben overgebracht. Ook de aanwezigheid van deze cellulaire immuniteit zou er volgens hem op wijzen, dat bij a.(v.)a.c.s. een *delayed type* allergie in het spel is. Het niet te miskennen feit, dat het histologische beeld der vasculaire laesies aanmerkelijk afwijkt van hetgeen bij allergische weefselreacties van het late type gezien wordt, gelooft hij te kunnen verklaren door aan te nemen, dat a) bij de bedoelde weefselreacties tevens een *immediate type component* in het spel kan zijn (eosinofilie en het incidenteel optreden van urticariële reacties) en dat b) het histopathologisch substraat door toxische bijwerkingen van het antigeen (bacteriën of bacterieprodukten) een wijziging ondergaan heeft, die in het bijzonder door het op de voorgrond treden van met kernverval gepaard gaande leukocytaire infiltraten zou worden gekenmerkt.

Volgens dezelfde auteur zou men bij licht verlopende gevallen van purpura Henoch-Schoenlein beelden zien, welke ook histologisch meer in de richting van een *delayed type* gaan (met overwegend mononucleair infiltraat). Slechts bij ernstige vormen zou de leukocytaire reactie met kernverval meer op de voorgrond treden. Deze laatste bevindingen konden echter bij geen onzer patiënten worden bevestigd. Het histologische beeld

was hier steeds in grote lijnen hetzelfde, met name wat betreft de intensiteit van de leukocytaire reactie en de hiermee gepaard gaande leukoclasie en een correlatie met de ernst en uitbreiding van de betreffende afwijkingen werd niet gezien.

Tenslotte geven we hier nog de laatste opvatting van G. MIESCHER weer, zoals hij deze in een uitvoerig referaat over allergische vasculitiden (1957) mededeelde. Hij vraagt zich hier naar aanleiding van het histologische beeld der purpura reumatica (behorende tot het hemorragisch type van a.(v.)a.c.s.) af, of dit niet voor een groot deel de uitdrukking is van een hoge mate van overgevoeligheid voor microbiële antigenen, als gevolg waarvan celbeschadigingen optreden, waarvan een leukotactische werking kan uitgaan (immers het optreden van leukocyten wordt regelmatig gezien bij toxische processen; volgens MENKIN (1953) worden hierbij proteasen geactiveerd; als eiwitsplitsingsprodukten treden polypeptiden op, welke leukotactisch en vaatverwijdend werken; de in een ontstekingsgebied optredende sterke acidose zou mede verantwoordelijk zijn voor de leukocytoclasie). In zijn slotconclusie merkt hij op, dat ook de opvatting, dat a.(v.)a.c.s. een uiting van een delayed type allergische reactie zou zijn, in verschillende opzichten niet bevredigt. Hij acht het niet uitgesloten, dat allergische vasculitiden van de kleine huidvaten als de uiting van een bepaalde reactievorm moeten worden beschouwd, welke op het ogenblik nog niet met een bepaald (allergisch) reactietype kan worden vereenzelvigd. Bij dit alles dient nog te worden opgemerkt, dat zowel de Arthus-reactie als de delayed type reactie complex zijn in hun genese, als wel in hun histologisch beeld; hoewel de tuberculinereactie vooral door een proliferatie van mononucleaire en mesenchymale cellen wordt gekarakteriseerd, kan zij vergezeld gaan van een anafylactoïde component (GELL 1958-1960); anderzijds is de Arthus-reactie, met name de actieve Arthus-reactie, niet geheel een zuivere immediate type reactie en in het verloop kunnen soms histologische componenten van een delayed type allergie worden gezien (GELL en HINDE 1954).

Vervolgens kan men zich afvragen of ook aanwijzingen bestaan voor een *allergie in engere zin* d.w.z. op basis van een aantoonbare antigeen-antilichaamreactie. Was dit laatste het geval dan zou, daar „klinische” allergie, hoewel voor de kliniek zeer nuttig, toch altijd een enigszins vaag begrip blijft, een wel omschreven mechanisme voor het ontstaan der vaatveranderingen verantwoordelijk kunnen worden gesteld. In de eerste plaats heeft men door middel van *intracutane tests met gedode bacteriën of bacterieprodukten* getracht licht in dit vraagstuk te brengen.

G. Miescher en H. Storck maakten van deze intracutane tests gebruik bij hun patiënten met leukoclastische microbiden, erupties, die identiek zijn met het hemorragisch type van a.(v.)a.c.s.

STORCK (1950) zag bij een patiënt met purpura rheumatica, bij wie tevens een secundair geïnfecteerde „Monaldi-holte” (*staphylococcus aureus*) bestond, bij intracutane tests met *staphylococcus aureus* zowel een vroege als een late positieve huidreactie optreden. Hij deed deze waarneming zowel bij gebruikmaking van een mengfiltraat van verschillende laboratoriumstammen van dit microorganisme als wanneer een autovaccin voor dit doel werd gebruikt. De reacties na 24 uur waren hemorragisch. Huidtests met enkele andere uit deze holte geïsoleerde microben (*E. coli*, *B. pyocyaneus*) vielen negatief uit.

In 1951 vatte STORCK aan de hand van 11 patiënten deze onderzoeken weer op. In 2 dezer gevallen werden de huidtests verricht met een filtraat resp. een autovaccin van een bij de desbetreffende patiënt zelf gekweekte bacteriesoort (resp. *staphylococcus aureus* filtraat en een mengvaccin van *staphylococcus aureus* en β -hemolytische streptococci). In de andere gevallen werd gebruik gemaakt van mengfiltraten van verschillende laboratoriumstammen van telkens één microorganisme (resp. *staphylococcus aureus* – *staphylococcus albus* – streptococcus hemolyticus – enterococci en *E. coli*).

Bij 5 van de genoemde 11 patiënten werden na 24 uur positieve hemorragische reacties gezien; in 3 van deze gevallen leek de hemorragische component min of meer specifiek aan één of enkele bepaalde microorganisme(n) (*staphylococcus aureus* en streptococcus hemolyticus) gebonden te zijn; in de beide andere gevallen waren alle huidreacties meer of minder duidelijk hemorragisch. Bij 5 andere patiënten van deze reeks waren wel verschillende reacties positief, echter zonder hemorragische veranderingen. Bij 1 patiënt vielen alle reacties negatief uit. Slechts in enkele gevallen ging aan de late (hemorragische) reactie een zwak positieve directe huidreactie van het „immediate type” vooraf; pseudopodiënvorming werd hierbij niet gezien. Tenslotte werd bij 2 patiënten een biopsie uit een positieve late hemorragische huidtest verricht, waarbij het histologische beeld een vergaande overeenkomst met de spontane efflorescenties toonde.

Storck merkt op, dat de interpretatie van deze reacties niet eenvoudig is. Hij hecht vooral betekenis aan de aanwezigheid van een hemorragische component. Deze hemorragie kan z.i. de afspiegeling zijn van een specifieke sensibilisatie tegenover het ingespoten bacteriefiltraat: soms trad ze n.l. slechts bij één of enkele filtraten op. Anderzijds waren in sommige

gevallen bij huidtests met zeer uiteenlopende microörganismen alle late reacties hemorragisch.

Storck opperde de mogelijkheid, dat hier misschien niet-specifieke „Umstimmungen” in de zin van een Schwartzman-fenomeen een rol zouden kunnen hebben gespeeld. Hij stelde zich voor, dat hier toevallig gelijktijdig met de intracutane huidtests een „strooing” vanuit een bacteriële infectiehaard was opgetreden, in aansluiting waaraan op alle geïnjecteerde plaatsen een hemorragie zou zijn ontstaan.

Op grond van deze gedachtengang meent Storck, dat het tijdstip waarop de intracutane tests worden verricht, mede van belang is. Verder zouden volgens deze auteur bij gebruik van de bij patiënt zelf gekweekte bacteriestammen voor de uitvoering der huidtests meer positieve hemorragische reacties worden gezien.

Storck wijst er verder nog op, dat ook op andere wijze een Schwartzman-mechanisme bij het ontstaan van de hemorragische huidtest een rol zou kunnen spelen, een en ander in analogie met het dierexperiment: een dergelijke positieve huidreactie zou enerzijds berusten op een sensibilisatie, geïnduceerd door de antigene eigenschappen van het geteste microörganisme, terwijl voor de hemorragische component het (endo) toxine van dit microörganisme verantwoordelijk zou kunnen worden gesteld (vgl. dierexperimenteel onderzoek BLACK-SCHAFER en MILAM 1950: deze auteurs zagen bij konijnen reeds na een tweede intracutane injectie van een mengsel van gezuiverd gammaglobuline en meningococcotoxine een Schwartzman-fenomeen ontstaan).

P. MIESCHER, REYMOND en RITTER (1956) verkregen met intracutane huidtests bij 5 patiënten met purpura Henoch-Schoenlein, waarbij ten dele van bacteriecultuurfiltraten, ten dele van hetero- of autovaccins gebruik werd gemaakt, uitkomsten, die met die van Storck vergelijkbaar waren. Opmerkelijk was, dat bij al hun gevallen *exacerbaties of recidieven van het huidproces* in aansluiting aan deze huidtests werden gezien.

In 1957 onderzocht P. MIESCHER nogmaals 11 patiënten met zog. bacterieel-allergische vasculitiden met behulp van intracutane tests (7 van deze patiënten waren typische voorbeelden van a.(v.)a.c.s., de andere gevallen weken op enkele punten enigszins van het gebruikelijke beeld af, maar konden volgens deze schrijver pathogenetisch tot de groep der purpura Henoch-Schoenlein worden gerekend). Hij werkte met laboratoriumfiltraten van bouilloncultures van staphylococcus aureus, β -hemolytische streptococci en colibacillen (1 : 500 verdunning). Bacteriologisch onderzoek bleef onvermeld; wel kon bij de meeste patiënten een infectiehaard worden aangetoond.

In alle gevallen werden late positieve huidreacties op een of meer der bouillonfiltraten gezien. Bij 4 dezer patiënten was een deel der reacties hemorragisch. Ook reageerden vier patiënten tevens op één of meerdere der filtraten met een lichte tot matige directe urticariële reactie. Bij 2 dezer patiënten waren in het verloop van de aandoening urticariële erupties gezien.

De bevindingen van Storck, die bij histologisch onderzoek van late positieve intracutane reacties op bacteriële antigenen en van efflorescenties van

de genuine eruptie, identieke beelden zag, konden door P. Miescher bij twee zijner patiënten worden bevestigd.

Als vergelijkingsobject werden intracutane tests met bovenvermelde bacteriële antigenen bij 50 controlepersonen uitgevoerd. Bij 28 personen werd een positieve late reactie op een of meerdere van de filtraten gezien. Dit was in het bijzonder bij staphylococcus aureusfiltraat het geval. Ook werd met dit filtraat 4× een urticariële vroege reactie waargenomen.

Hoewel het percentage positieve late reacties bij controlepersonen vrij aanzienlijk bleek, vond P. Miescher, dat de intensiteit van de huidreacties bij zijn patiënten in vergelijking met de controlegroep, toch meer uitgesproken was. Welke waarde aan dit argument mag worden toegekend zal later onder ogen worden gezien.

Histologisch onderzoek van deze positieve „controletests” werd niet vermeld. Hiervoor zij echter verwezen naar een onderzoek van G. MIESCHER (1956), die 16 huidbiopsieën (van positieve late intracutane reacties op een staphylococcus aureusfiltraat, verdunning 1 : 500) histologisch onderzocht, ten dele 12 uur na de huidtests ten dele na 24 uur. Hij zag hoofdzakelijk een mononucleaire reactie met name om cutane vaten en haarfollikels, inzonderheid na 24 uur.

Welke histologische veranderingen zullen optreden bij „normale” personen, welke dus worden verondersteld niet voor het betreffende antigeen te zijn gesensibiliseerd, indien men intracutaan bacteriefiltraten inspuit, hangt in belangrijke mate af van de sterkte van de toegediende „prikkel” c.q. de sterkte van het bacteriefiltraat.

In matige verdunningen ziet men in de eerste 12–16 uur een overwegend leukocytaire reactie, vooral in de bovenste cutislagen; spoedig treedt degeneratie van deze cellen op (o.a. leukocytoclasie) en begint een lymfocyttaire infiltratie te overwegen, soms met bijmenging van macrofagen en eosinofielen (na 24 uur). Wel wordt na 24 uur vooral in de subcutis vaak een min of meer uitgesproken granulocytaire infiltratie gezien.

Bij intracutane injecties van sterkere bacteriefiltraten is de leukocytaire fase veel meer op de voorgrond tredend en blijft ook veel langer bestaan; in sterkere verdunningen daarentegen wordt vanaf den beginne een meer mononucleaire reactie gezien (dit verklaart misschien mede de door G. MIESCHER (1956) geziene beelden) (vgl. med. diss. J. KLEIN 1960).

EIGEN WAARNEMINGEN BIJ INTRACUTANE TESTS MET BACTERIËLE ANTIGENEN BIJ PATIËNTEN MET A.(v.)A.C.S. (tabel 4; blz. 128–129)

Bij 8 patiënten werden intracutane tests met bacteriële antigenen verricht. Het betrof hier 6 patiënten, welke in deze dissertatie uitvoerig werden beschreven (nr. 1–4–8–11–17–18, hoofdstuk II), aangevuld met twee verdere gevallen, te weten een patiënt, welke op een later tijdstip onder observatie was gekomen (pat. J. tabel 4; zie ook tabel 3, blz. 104–105) en een patiënt,

TABEL 4. Uitkomsten intracutane testen met bacteriële antigenen

	Voornaamste geïsoleerde bacteriën	Intracutaan getest met:	Macrosc. reactie		Aanwezigheid van een hemorr. component
			na 15-20 min.	na 24 uur *	
patiënt 1 ♂ 59 jr.	β hem. streptococci Str. viridans Staph. aureus	Bencard allergenen:			
		F ₁ groepsallergeen (β hem. streptococci A, C en G)	—	+	—
		H. influenzae	—	+	zwak hemorr.
		Staph. aureus	—	+	zwak hemorr.
		F ₄ Str. viridans	—	+	—
		F ₆ groepsallergeen (o.a. Staph. alb. en E. coli)	—	++	—
		E. coli	—	+	—
		controlelevloeistof	—	+	zwak hemorr.
				(++ na 72 u)	
patiënt 4 ♂ 16 jr.	β hem. streptococci groep A Staph. aureus	Staph. aureus (heterovaccin) controlelevloeistof van dit vaccin	—	+	—
			—	±	—
patiënt 8 ♂ 53 jr.	Str. viridans pneumococci H. influenzae	Bacteriecultuurfiltraten (afkomstig v. h. streeklaboratorium voor de volksgezondheid):			
		Str. viridans	—	+	zwak hemorr.
		Str. pneumoniae	—	+	zwak hemorr.
		H. influenzae	—	+	zwak hemorr.
		Str. pyogenes	—	±	zwak hemorr.
		Staph. aureus	—	+	zwak hemorr.
		Staph. albus	—	++	zwak hemorr.
		Kl. pneum.	—	+	zwak hemorr.
		E. coli	+	++ ±	hemorragisch
patiënt 11 ♂ 14 jr.	β hem. streptococci groep A	Bencard groepsallergenen:			
		F ₁ (β hem. strept. A, C en G)	—	+	—
		F ₃ (H. influenzae + Staph. aureus)	—	+	—
		F ₄ Str. viridans	—	+	—
		F ₅ (o.a. Staph. alb. en E. coli)	—	±	—
		controlelevloeistof	+	+	—

die in hoofdstuk IV als een afzonderlijke variant van a.(v.)a.c.s. is beschreven (pat. M, tabel 4).

Bij deze huidtests, welke bij voorkeur tijdens een actieve fase van het ziekteproces werden uitgevoerd, werd gebruik gemaakt van a) Bencard bacteriële allergenen (gedode bacteriesuspensies); soms werd getest met zog. groepsallergenen (aangeduid als F1, F2 etc.), soms ook met afzonderlijke componenten van een bepaalde groep. b) Bacteriële auto- of heterovaccins (gedode bacteriesuspensies, bevattende 100 mill. kiemen per cc oplosmiddel), bereid door het Bacteriologisch-Serologisch streek-Laboratorium te Groningen. c) Een aantal bacteriecultuurfiltraten, eveneens afkomstig van genoemd laboratorium en d) Lifa bacteriefiltraten, welke meestal in de standaardverdunding (1/10 %) werden gebruikt.

Voorafgaande aan deze huidtests werd het eventuele gebruik van antihistaminica of steroidpreparaten tijdelijk gestaakt.

De reacties werden afgelezen na 20 minuten en na 24 uur; tevens werd gelet op het al of niet aanwezig zijn van een hemorragische component.

Bij positief uitvallen van de huidtests na 24 uur was een infiltraatje zichtbaar en voelbaar, wisselend in diameter van ± 0.3 tot ± 1.5 cm.; soms waren hierin petechiën of ook wel grotere purpura-elementen te onderkennen. Uit een aantal van deze positieve huidtests werd een biopsie genomen voor histologisch onderzoek.

Ter vergelijking werden ook bij een beperkt aantal controlepersonen huidtests verricht met genoemde bacteriële antigenen: enkele „late” positieve reacties werden hierbij histologisch onderzocht, waarbij echter geen significante veranderingen aan de dag traden.

Zoals uit de bijgevoegde tabel 4 blijkt, werd slechts bij uitzondering een vroege reactie gezien (urticariële quaddel, al of niet met pseudopodiën en omgeven door een erythemateuze zone). Daarentegen werden bij vrijwel alle patiënten na 24 uur meer of minder sterke huidreacties waargenomen, vaak op meerdere van de ingespoten testvloeistoffen. In een aantal gevallen droegen deze reacties een hemorragisch karakter, al trad de hemorragische component in het algemeen niet zo duidelijk aan de dag als dit bij de patiënten van Storck het geval scheen.

Bij een nadere beschouwing van deze tabel blijkt van een duidelijke correlatie tussen (sterk) positieve huidreacties op vaccins en/of bacteriefiltraten en de bij de patiënt geïsoleerde microben nauwelijks sprake te zijn. Enerzijds gaven microörganismen, die bij bepaalde patiënten werden geïsoleerd, in de huidtests een negatieve of zwak positieve reactie (pat. 17-18), terwijl aan de andere kant soms sterk positieve huidreacties werden gezien op vaccins c.q. filtraten van bacteriën, welke bij de desbetreffende patiënt niet konden worden geïsoleerd (en waarvan de betekenis zonder meer niet duidelijk is). Daarenboven zagen we bij enkele patiënten (pat. 1-4-11 (hoofdstuk II) en M (vgl. hoofdstuk IV, blz. 71)) ook late, soms hemorragische, reacties op de controlevloeistoffen optreden!!

Ook aan de hemorragische component van sommige huidreacties kon, om bovengenoemde redenen, wat hun specificiteit betreft, geen al te grote

betekenis worden toegekend. In dit verband zij met name verwezen naar patiënt nr. 8, bij wie alle huidtests met diverse bacteriële allergenen een positieve late hemorragische reactie gaven, terwijl dit ook met gelijktijdig uitgevoerde huidtests met voedings- en inhalatie-allergenen het geval bleek te zijn, hoewel verder geen aanknopingspunten voor deze vormen van allergie aanwezig waren.

De meningen omtrent de waarde van huidtests met bacteriële antigenen, met de bedoeling een relatie tussen het bewuste microorganisme en bepaalde klinisch-allergische verschijnselen aannemelijk te maken, lopen uiteen, al wordt hun betekenis door de meeste auteurs niet hoog aangeslagen. Positieve huidreacties op immunologische basis behoeven in het geheel geen verband te houden met klinische verschijnselen van een bacteriële infectie, welke patiënt op dat moment toont (SWINEFORD en HOLMAN 1949). Deze auteurs zagen in een serie van 3860 huidtests met 34 verschillende (polysaccharide- en nucleoproteïne-) fracties van 14 bacteriesoorten evenveel positieve reacties (vooral van het delayed type, maar ook immediate type reacties) bij personen zonder enig symptoom van een bacteriële infectie, als bij patiënten met een klinisch manifest infect. Bacteriële antigenen geven in het algemeen veel vaker delayed type huidreacties van het tuberculine type dan immediate type reacties (CHOBOT 1952, WAGNER en MALY 1953, SHERMAN 1956, STORCK 1959); slechts bepaalde fracties (met name gezuiverde polysaccharide fracties) schijnen vaker een directe „wheal and flare” reactie te kunnen geven.

Positieve reacties van het delayed tuberculine type op bacteriële antigenen wijzen n.l. in het algemeen gesproken slechts op een voorafgegangene infectie met het betreffende microorganisme en indien dit een bacterie van de bovenste luchtwegen betreft, zijn deze zo frequent, dat bedoelde huidreacties geen grote diagnostische betekenis hebben. Wel kan enige waarde in specifieke zin aan een positieve huidtest met een bacterieel allergeen worden toegekend indien tevens algemene verschijnselen, eventueel met nieuwe huidrupties en/of exacerbatie van bestaande huidafwijkingen optreden, b.v. indien toevalligerwijs een te grote dosis van het antigeen is toegediend (SHERMAN 1956; RUDZKI e.m. 1964).

Naast een macroscopische waardering van de huidtests, werd (na 24 uur) ook histologisch onderzoek verricht van huidbiopsieën, genomen uit verschillende positieve huidreacties en wel bij 5 patiënten (pat. 4-8-17 (hoofdstuk II), en pat. J en M; vgl. tabel 3 en 4). Als plaats van de excisie werd de insteekopening zoveel mogelijk vermeden, teneinde een zo zuiver mogelijk histologisch beeld te verkrijgen, daar op de injectieplaats als regel reeds een leukocytaire reactie wordt gezien (G. MIESCHER 1956).

In het algemeen werd het histologische beeld beheerst door haardvormige, deels rond vaatjes gelegen, soms ook wel meer diffuus optredende ontstekingsinfiltraten, waarin het aantal polynucleaire leukocyten, waaronder meestal een groot aantal eosinofielen, doorgaans sterk overheerste. Kernverval werd vrij veel gezien. Slechts bij patiënt 4 droeg het ontstekingsinfiltraat, dat ten dele perivasculair was gelokaliseerd een meer mononucleair karakter, zodat hier ook histologisch het beeld van een echte

delayed type reactie enigermate werd benaderd. Echter ook in de reactie op de controlevloeistof werden bij deze patiënt vele rondcellen gezien. Over het geheel genomen toonden de cutane vaatjes in de verschillende excisies geen duidelijke afwijkingen. Vaak was een meer of minder groot aantal erythrocyten uitgetreden. Bij patiënt J (zie ook tabel 3, blz. 104-105) werden wel enige vasculaire veranderingen gezien (verwijde vaatjes, ten dele gevuld met erythrocyten, ten dele met fibrine-eiwitneerslagen) zonder dat nochtans in voldoende mate aan de histologische criteria van a.(v.)a.c.s. was voldaan.

Een van onze gevallen gaf echter een *opvallend* beeld te zien (pat. M, elders als een ongewone variant van a.(v.)a.c.s. beschreven; vgl. hoofdstuk IV). Hier zagen wij – dergelijke waarnemingen worden ook in enkele gevallen door STORCK (1951) en P. MIESCHER (1957) vermeld – zowel met een auto-vaccin als met een filtraat van een bij deze patiënt uit de keel gekweekte staphylococcus aureus na 24 uur positieve licht hemorragische huidreacties, welke bij microscopisch onderzoek het typische beeld van een a.(v.)a.c.s. met duidelijke fibrinoïde veranderingen van vaatwand en omgeving te zien gaven. Opmerkelijk was hier, dat ook de controlevloeistof, d.w.z. de vloeistof waarin de bacteriën van het vaccin waren gesuspenseerd (een 25 % carbolglycerineoplossing, welke met fys. zoutsolutie wordt verdund tot een $\frac{1}{2}$ % oplossing) bij intracutane injectie na 24 uur een positieve huidreactie gaf, welke bij histologisch onderzoek eveneens alle karakteristika van a.(v.)a.c.s. toonde. Waarschijnlijk zijn dergelijke bevindingen mede afhankelijk van de fase van het ziektebeeld.

Controlepersonen getest met een carbolglycerine-oplossing van eenzelfde verdunning toonden eveneens positieve huidreacties na 24 uur. Bij histologisch onderzoek werd echter slechts een gering polynucleair infiltraat met kernverval zonder vaatwandveranderingen gezien. Deze waarnemingen zijn ook nog in een ander opzicht van betekenis. Hierop zal nog nader worden teruggekomen.

Uiteraard zal men zich af moeten vragen of en in welke mate de uitkomsten van de intracutane tests met bacteriën en/of bacteriefiltraten als argument voor een allergische genese bij a.(v.)a.c.s. kunnen worden aangevoerd. Het blijkt moeilijk te zijn hieraan bepaalde conclusies te verbinden. Het feit, dat intracutane injecties met vaccins en/of filtraten van micro-organismen, die bij de patiënt niet vanuit het suspecte focus waren gekweekt, niet zelden heftige cutane reacties tengevolge hadden, is reeds een aanwijzing, dat de interpretatie dezer cutane tests bij a.(v.)a.c.s. niet eenvoudig is en deze uitkomsten met enige terughoudendheid moeten worden

beoordeeld. Ook bleken in een aantal gevallen tevens de controlevloei-
stoffen – bij de handelspreparaten door de betreffende firma's bijgevoegd,
bij de op ons verzoek bereide autovaccins uit een vloeistof met een gering
gehalte fenol en glycerine bestaande – bij de betreffende patiënten duidelijk
tot hemorragische cutane reacties aanleiding te kunnen geven. Het een
en ander doet vermoeden, dat bij deze patiënten en mogelijk bij a.(v.)a.c.s.
in het algemeen, een veranderde reactietoestand van de huid op allerlei
ook niet specifieke prikkels aanwezig is. Dit wordt nog eens onderstreept,
doordat P. MIESCHER opmerkte, dat bij enige zijner patiënten, die sterke
„late” reacties met bacteriële antigenen toonden, bij testen met tuberculine
en trichofytine hiermee na 24 uur eveneens heftige reacties konden worden
teweeg gebracht. Tussen deze antigenen en de betreffende ziektebeelden
bestond generlei verband. Iets dergelijks zagen wij zelf, zoals boven be-
schreven, bij cutane injecties met een zeer sterk verdunde carbolglycerine-
oplossing. Het histologische beeld der genoemde reactie was bovendien
identiek met dat der spontane efflorescenties. Ook bij sterke reacties op
bacteriële antigenen is dit verschijnsel gezien. (STORCK 1951, P. MIESCHER
1957). STORCK meende, dat dit voor de specificiteit dezer cutane tests
pleitte. Deze hypothese wordt door bovengenoemde bevindingen wel af-
doende tegengesproken.

Misschien kan nog de meeste waarde worden toegekend aan exacerbaties
der huidafwijkingen in aansluiting aan sterk positieve huidtests (P. MIE-
SCHER 1956 en eigen waarneming). De grote moeilijkheid bij a.(v.)a.c.s.
ligt in een aantal storende factoren, waarbij een verhoogde reactiviteit
der huid en in het bijzonder van de kleine huidvaten (gedurende bepaalde
fasen in het ziektebeloop?) wellicht de voornaamste is. Het uitgangspunt,
waarop P. MIESCHER zijn opvatting dat het allergische mechanisme bij
a.(v.)a.c.s. van het late type was baseerde, schijnt in het bijzonder op de uit-
komsten der huidtests berust te hebben. Ons komt het voor, dat hij deze
heeft overschat, temeer daar het histologisch substraat in belangrijke mate
verschilt van hetgeen bij de „delayed type” allergie wordt gezien.

Miescher trachtte echter ook *op andere wijze* zijn opvattingen te onder-
steunen.

Zo poogde hij, in samenwerking met REYMOND en RITTER (1956) door middel van
een Prausnitz-Küstner-techniek de bij een geval van purpura Henoch-Schoenlein
veronderstelde overgevoeligheidstoestand zowel door middel van serum als van leuko-
cyten afkomstig van de patiënt passief op een normergisch reagrend individu over
te brengen. Deze werden hiertoe bij de proefpersoon diep subcutaan ingespoten. Als
antigeen werd gebruik gemaakt van staphylococcentoxine (laboratoriumcultuurfiltraat),
waarop de betreffende patiënt bij intracutane injectie zowel een vroege als een inten-
sieve late reactie had getoond, terwijl de testpersoon hierop slechts zwak positief had

gereageerd. Dit werd bij de proefpersoon 24 uur later op de voorbereide plaatsen intracutaan ingespoten. Op het met patiëntenserum geprepareerde huidgebied ontstond hier in aansluiting aan de intracutane toxine-injectie zowel een urticariële vroege reactie als een papuleus-hemorragische late reactie. Niet alleen met serum maar ook met patiëntenleukocyten bleek het mogelijk de overgevoeligheidstoestand passief over te brengen. Hier werd alleen een late reactie gezien. De negatieve resultaten van controletests met leukocyten en serum van een gezond individu en met leukocyten en serum van de patiënt zonder navolgende intracutane toxine-injectie, werden ten gunste van de specificiteit der passieve overbrenging aangevoerd. Later (1957) breidde hij deze onderzoeken uit. Hij meent bij 9 patiënten met een bacterieel-allergische vasculitis door middel van vitale gewassen patiëntenleukocyten er in geslaagd te zijn op de bovenbesproken wijze een „infectieuze allergie” op normergisch reagerende testpersonen passief te hebben overgebracht. Als antigeen werd bij elke passieve overbrenging dat bacteriefiltraat gekozen, dat bij de patiënt zelf de sterkste huidreactie had veroorzaakt. Meestal werd 24 uur na de subcutane injectie van de leukocytensuspensie bij de proefpersoon reeds een reactie gezien (tot $3\frac{1}{2}$ cm diameter). Werd op dit moment echter ter plaatse het bacterietoxine intracutaan ingespoten, dan kon 24 uur later een duidelijke intensivering van de bestaande huidreactie worden vastgesteld. Wanneer leukocytensuspensies van normale personen voor de passieve overdracht werden gebruikt, bleef dit verschijnsel na inspuiting van het toxine achterwege. Het histologische beeld van dergelijke positieve (late) reacties zou volgens Miescher gelijkenis tonen met dat van a.(v.)a.c.s. Zulks in tegenstelling tot het beeld van de reacties, die bij controletests werden gezien.

Tenslotte ging Miescher ook na in hoeverre met het serum van zijn patiënten de infectieus-allergische status passief kon worden overgebracht. Hierbij was de Prausnitz-Küstner $7\times$ negatief, terwijl in 2 gevallen een positieve urticariële „vroege” reactie gezien werd.

Bij twee zijner patiënten gebruikte MIESCHER naast vitale leukocyten ook niet-vitale witte bloedlichaampjes (door $3\times$ bevroren en weer op temperatuur brengen). De huidreactie van de met deze leukocyten voorbereide proefpersoon onderscheidde zich, na de plaatselijke intracutane injectie van het bacterietoxine in niets van die, waarbij leukocyten van een gezonde controlepersoon waren gebruikt. Zulks in tegenstelling met de resultaten van LAWRENCE (1955), die een delayed type reactie (met diphtherie toxine, streptococci M. en tuberculine als antigeen) ook met gedode leukocyten meent te hebben overgebracht.

Uit bovengenoemde bevindingen meende Miescher te kunnen concluderen, dat zijn patiënten tegenover bacteriële toxinen overgevoelig zijn, dat deze overgevoeligheid celgebonden is en passief alleen met vitale leukocyten kan worden overgebracht. Hij is van opvatting, dat ook de resultaten van deze proefnemingen er op duiden, dat de dominerende allergische reactiewijze bij allergische vasculitispatiënten, er een van het delayed type is en niet zo zeer een mechanisme in de zin van het Arthus-fenomeen.

Wij zelf hebben bij 5 onzer patiënten (pat. 11-12-14-17: hoofdstuk II en bij een patiënt in hoofdstuk IV als een afzonderlijke variant van a.(v.)a.c.s. beschreven en hier als patiënt M (vgl. tabel 4) aangeduid) de door P. Miescher beschreven techniek toegepast. Wij achten ons van een nauwkeurige beschrijving dezer methode ontslagen, te meer, daar deze in onze handen geen duidelijke resultaten gaf. Met name leek ons het verschil in histologisch beeld tussen de reacties, die op met patiëntenleukocyten en

met leukocyten van controlepersonen voorbereide huid optraden, niet significant. Voor zover ons bekend zijn de experimenten van Miescher tot nu toe niet herhaald of bevestigd.

Verschillende auteurs hebben met betrekking tot de genese der vasculaire laesies getracht ook op andere wijze argumenten voor een immunologische basis hiervan aan te tonen.

CLARK en JACOBS (1950) herhaalden en bevestigden het werk van Katsura (1923), die bij caviae en honden niet-thrombocytopenische purpura zag optreden na injectie met een anti-endotheels serum van geïmmuniseerde konijnen. De verkregen purpura-laesies zouden veel overeenkomst vertonen met die van de purpura Henoch-Schoenlein.

ISRAEL, MATHÉ en BERNARD (1956) menen, dat anti-endotheliale auto-antilichamen bij patiënten met purpura Henoch-Schoenlein in het spel zijn. Zij spotten het serum hiervan intracutaan bij caviae in, waarbij in 100 % der proefdieren een hemorragische reactie werd gezien. Sera van patiënten met acuut reuma, acute glomerulo-nefritis en caverneuze longtuberculose gaven echter ook in een betrekkelijk hoog percentage positieve reacties. Sera van gezonde personen gaven deze reactie slechts in 17 % der gevallen. Deze bevindingen konden door P. MIESCHER (1957) niet worden bevestigd.

STEFFEN (1956) meende bij twee patiënten met purpura Henoch-Schoenlein met een anti-gammaglobuline-consumptietest auto-antilichamen te hebben aangetoond tegen een vaatwandsubstraat en tegen een mengsubstraat, bestaande uit bindweefsel en spiercomponenten. Hij concludeerde hieruit de aanwezigheid van auto-antilichamen met een bijzondere affiniteit tot vaatbindweefsel.

MICHAÏLOV, BEROVA en NAVMOVA (1962) vonden bij één van hun 3 patiënten met het trisymptoom van Gougerot-Duperrat (= polymorf-nodulair type van a.(v.)a.c.s.) een positieve Coombs test.

JANSZ en RUITER (pers. med.) trachtten in 19 gevallen van a.(v.)a.c.s. in het serum circulerende antilichamen aan te tonen. Hiertoe werd gebruik gemaakt van verschillende serologische methodieken, met name de anti-globuline-consumptietest en de Schultz-Dale-reactie (zowel in de passieve versie als ook met de „reversed” techniek). Bij een aantal patiënten (7) werden op deze wijze genuïne antilichamen tegen leukocyten en trombocyten gevonden; volgens auteurs is hun aanwezigheid waarschijnlijk het gevolg van secundaire auto-immunisatie. Opmerkelijk waren in dit verband de normale aantallen leukocyten en trombocyten.

Bij verschillende andere patiënten konden gamma-globulinen worden

aangetoond, welke in de ACT aan leukocyten en trombocyten bleken te zijn geadsorbeerd, zonder dat evenwel met deze cellen een specifieke binding bestond: ze konden n.l. betrekkelijk gemakkelijk worden afgewassen; in overeenstemming hiermee toonden deze sera dan ook een negatieve Schultz-Dale-reactie met leukocyten en/of bloedplaatjes als antigeen. De bedoelde γ -globulinefractie was niet aanwezig in sera van normale personen. Naar de mening van schrijvers zou het hier om cytofiele antilichamen gaan, gericht tegen bacteriële antigenen of medicamenten; verder onderzoek zal echter nodig zijn, teneinde deze gedachtengang te bevestigen. Voor één geval, waarbij een fenobarbitalovergevoeligheid werd overwogen (zie blz. 114), leek genoemde hypothese min of meer bewezen.

In hoeverre deze serologische bevindingen van betekenis zijn voor de genese van de vaatprocessen, blijft voorlopig een open vraag; het is niet onmogelijk, dat het hier om begeleidende immunologische fenomenen gaat.

Tenslotte werd door ons aandacht besteed aan eventuele veranderingen in het *elektroforetisch eiwitspectrum* bij a.(v.)a.c.s. Bij het merendeel van onze patiënten (18 van de 21 gevallen) kon het bloedeiwitspectrum, soms meerdere malen, langs papierelektroforetische weg worden bepaald. Bij alle patiënten waren tevoren de gebruikelijke leverfunctieproeven verricht, zonder dat hierbij duidelijke afwijkingen werden gevonden. Bij de beoordeling van deze eiwitspectra werden het γ -globuline tot 19.0 %, het β -globuline tot 12.0 % en het α_2 -globuline tot 9,1 % als de bovengrens van de normale waarden beschouwd (naar opgaven uit WUNDERLEY 1962). (De uitkomsten zijn in tabel nr. 5, blz. 138–139, vastgelegd).

Bij nadere beschouwing van deze tabel blijkt, dat bij 11 patiënten, behorende tot het hemorragische type van a.(v.)a.c.s. het γ -globuline in 8 gevallen licht tot matig verhoogd was, met een hoogste waarde van 25.7 %; bij 9 patiënten was ook het β -globuline (soms aanzienlijk) verhoogd, in de meerderheid van de gevallen gold dit eveneens voor het α_2 -globuline.

Sprekender nog waren de veranderingen in het bloedeiwitspectrum van de 7 patiënten behorende tot het nodulair-hemorragische resp. polymorf-nodulaire type. Het γ -globuline was hier in alle gevallen duidelijk verhoogd (tot 28.4 %), al werden hoge waarden zoals bij purpura hyperglobulinemica Waldenström (> 30 %) hier niet gezien. Ook de α_2 - en β -fracties toonden in de meeste dezer klinische varianten van a.(v.)a.c.s. een matige stijging. In die gevallen waar de eiwitspectra in verschillende

fases konden worden bepaald, bleek een zekere correlatie met name tussen de hoogte van het γ -globuline en de activiteit van het huidproces te bestaan (pat. 1-17-20, tabel 5). De bij verschillende patiënten verhoogde α_2 -fractie wordt wel opgevat als een afspiegeling van een niet-specifieke afweerreactie. Belangrijker zijn de bij verschillende patiënten gevonden verhogingen van de β - en γ -globulinefracties, daar deze wel als dragers van antilichamen worden beschouwd. De bij onze patiënten gevonden afwijkingen in deze fracties zouden dan ook een mogelijk argument ten gunste van een immunologisch afweermechanisme kunnen vormen. *

Bij de door P. MIESCHER (1957) beschreven patiënten met „bacterieel-allergische vasculitiden” werd bij 6 van de 7 patiënten, welke zowel klinisch als histologisch aan de criteria der a.(v.)a.c.s. voldeden, het bloed-eiwitspectrum papierelektroforetisch bepaald; bij 2 patiënten bleek het γ -globuline verhoogd (resp. 21.1 % en 24 %); het β -globulinegehalte was bij deze patiënten hoog normaal tot licht verhoogd. Een duidelijk verhoogd γ -globuline (van 27-34 %) wordt in een aantal casuïstische mededelingen over a.(v.)a.c.s. genoemd door SALAMON (1958), STÜTTGEN (1959), GERTLER (1960) en KRÜGER (1961). Laatstgenoemde auteur zag bij zijn patiënt van 54 jaar met een polymorf-nodulair type van a.(v.)a.c.s. zowel een verhoogd α_2 -globuline als γ -globuline.

Wat de pathogenese betreft zal men zich ook dienen af te vragen of hiervoor een mechanisme in de zin van het *Shwartzman-fenomeen* verantwoordelijk kan worden gesteld. Dat de huidlaesies uitsluitend als het gevolg van een Shwartzman-reactie zouden kunnen worden opgevat, lijkt onwaarschijnlijk. Hiertegen pleiten o.i. onder meer volgende argumenten: a. het feit, dat bij a.(v.)a.c.s. de hemorrhagische component zeer wisselend is en soms grotendeels kan ontbreken; b. dat bij a.(v.)a.c.s. immunologische processen aantoonbaar zijn; c. dat tussen het optreden van een acute ontstekingshaard (tonsillitis, faryngitis etc.) en het aan de dag treden van de huidruptie een interval van meerdere (9 tot 14 en soms nog meer) dagen ligt (sensibilisatie?); d. dat de eiwitspectra bij a.(v.)a.c.s. niet in overeenstemming zijn met die, welke in het dierexperiment bij het Shwartzman- c.q. Sanarelli-fenomeen worden gevonden.

* Bij 5 patiënten (alle hemorrhagische typen) die na afsluiting van dit proefschrift werden gezien, werd het serum d.m.v. immuno-elektroforese nader onderzocht. (Mej. Dr. F. Westendorp Boerma, Bacteriologisch-Serologisch Laboratorium). Hierbij bleek in alle gevallen het gammaglobuline (IgG) licht verhoogd tot verhoogd, bij 2 patiënten was het B_{2A} (IgA) licht verhoogd, bij een andere patiënt daarentegen verlaagd; bij 1 patiënt bleek ook het B_{2M} (IgM) verhoogd te zijn.

TABEL 5. Gegevens over d.m.v. papierelektroforese bepaalde serumeiwitspectra bij 21 patiënten met a.(v.)a.c.s. (vgl. Hoofdstuk II)

No. patiënt	Klinische variant	Totaal eiwit (gr./ 100 cc. serum)	Albumine perct. tot. eiwit	Globuline (percentage totaal eiwit)				Activiteit van het huidproces
				α_1	α_2	β	γ	
1	Hemorr. type	6.3	46.2	5.3	10.5	15.6	22.4	In actief stadium
		6.5	57.1	6.5	10.3	10.9	15.2	Weinig huidverschijnselen
		6.3	67.5	3.8	5.6	10.2	12.9	Zeer rustige fase
2	Hemorr. type	8.3	47.4	15.1	(= α_1 + α_2)	14.9	22.6	In actief stadium
3	Hemorr. type	6.6	37.8	8.0	16.2	17.3	20.7	In betrekkelijk actieve fase
		5.9	54.7	5.1	13.2	13.5	13.5	In betrekkelijk actieve fase
4	Hemorr. type	7.9	49.6	6.3	13.6	14.2	16.3	In actief stadium
		7.0	63.1	3.9	10.7	10.1	14.2	In actief stadium
		6.9	59.7	5.8	14.5	9.8	10.2	In betrekkelijk actief stadium
		8.4	62.8	3.8	10.6	10.7	12.1	In betrekkelijk actief stadium (prednison)
		7.1	68.0	4.0	9.6	8.2	9.2	In actief stadium
		8.5	62.1	4.9	12.3	9.2	11.5	In betrekkelijk actief stadium (prednison)
		7.49	60.2	4.2	8.5	12.6	14.5	In rustige fase
5	Hemorr. type	—	—	—	—	—	—	—
6	Hemorr. type	—	—	—	—	—	—	—
7	Hemorr. type	7.6	50.5	4.6	9.1	15.9	19.9	Vrij actief stadium
		7.9	48.9	3.8	11.2	17.0	19.1	Vrij actief stadium
8	Hemorr. type	8.5	49.1	5.1	10.1	16.0	19.7	Actieve fase
		7.8	52.8	5.3	10.9	12.2	18.8	Actieve fase
		7.7	39.7	5.7	12.9	16.0	25.7	Actieve fase
9	Hemorr. type	8.2	48.0	6.5	11.9	14.7	18.9	Vrij actief stadium (huidaand. echter in regressie)

10	Hemorr. type	8.0	51.4	4.9	12.3	14.7	16.7	Huidaandoening in regressie
11	Hemorr. type	9.0	43.3	4.5	13.3	15.3	23.6	Vrij actief stadium
12	Hemorr. type	8.5	48.5	4.9	7.2	16.0	23.4	Actieve fase
13	Hemorr. type	8.4 9.1	58.1 58.3	3.0 3.2	7.4 9.1	11.3 10.5	20.2 18.9	Actief stadium Actief stadium
14	Nodulair-hemorr. type	6.7	47.9	4.9	6.3	13.6	27.3	Huidaandoening in regressie
15	Nodulair-hemorr. type	7.1	54.1	4.5	10.1	9.9	21.4	Rustige fase
16	Nodulair-hemorr. type	7.5	42.5	4.9	14.5	16.9	21.1	Huidaandoening in regressie
17	Polymorf-nodulair type	8.3 9.1	36.7 42.8	7.4 5.4	15.4 11.5	13.5 17.0	27.0 23.3	Actief stadium Alle huidverschijnselen verdwenen
18	Polymorf-nodulair type	8.2	55.2	2.5	8.1	12.2	22.0	Actief stadium
19	Polymorf-nodulair type	8.0	56.7	10.9	(= α_1 + α_2)	10.8	21.6	Actief stadium
20	Polymorf-nodulair type	8.2 7.4 8.1	49.8 53.2 35.4	3.5 3.7 6.4	10 9.9 12.6	13.4 11.4 17.2	23.3 21.8 28.4	Actief stadium Huidproces betrekkelijk rustig Actief stadium
21	Papulo-necrotisch type	—	—	—	—	—	—	—

Wij zelf vonden bij proefdieren (konijnen) bij het Schwartzman-resp. Sanarelli-fenomeen zelfs iets lagere γ -globulinewaarden in het bloedserum dan voordien bij de betreffende dieren waren gevonden.

Bovengenoemde tegenargumenten nemen niet weg, dat het Schwartzman-fenomeen ons inziens mede een rol kan spelen bij de genese der vasculaire laesies. Uit het dierexperiment blijkt, dat dit fenomeen tot stand kan komen op de basis van of in samenwerking met antigeen-antilichaamreacties. In dit verband zij gewezen op dierproeven (konijnen) van BLACK-SCHAFER en MILAM (1950), die Schwartzman-reacties verkregen na een eenmalige intracutane injectie van een mengsel van γ -globuline (waarvoor het dier was gesensibiliseerd) en meningococcotoxine. Ook kan een locale ontstekingsreactie van het delayed type (positieve Mantoux-test) als preparatieve factor voor het opwekken van een Schwartzman-fenomeen dienst doen. Geeft men hierbij 24 uur later een intraveneuze injectie met een endotoxine b.v. meningococcotoxine, dan ontstaat ter plaatse een hemorrhagische necrose (STETSON 1955).

Hoewel vooropgesteld zij, dat de betekenis van een Schwartzman-fenomeen bij het tot stand komen van sommige ziektebeelden in de menselijke pathologie veelal theoretisch blijft, daar het bewijs hiervoor zeer moeilijk te leveren is, neemt men wel aan, dat gunstige voorwaarden voor het tot stand komen van dit fenomeen zich bij de mens voordoen, indien de gastheer tijdens een infectieus proces (hernieuwd) contact krijgt met een bepaalde stof, waarvoor reeds een sensibilisering bestond of in de tussentijd was opgetreden (ROSTENBERG 1953). Een dergelijk ontstaansmechanisme wordt ook door STÜTTGEN (1959) overwogen naar aanleiding van twee door hem geobserveerde patiënten met purpura Henoch-Schoenlein (= hemorrhagisch type van a.(v.)a.c.s.), waarbij tevens een z.g. microbieel eczeem aanwezig was. Bij dit laatste ziektebeeld wordt door velen een sensibilisatie ten opzichte van bacteriën of bacterieproducten aangenomen. Dit eczeem werd in de loop van een naderhand optredend infectieus proces, resp. een appendicitis en een lymfangitis, secundair hemorrhagisch, waarbij zich in het verdere verloop het volledige syndroom van Henoch-Schoenlein ontwikkelde.

STORCK (1951) overwoog de mogelijkheid van een dergelijk mechanisme ter verklaring van de door hem waargenomen hemorrhagische huidtests op bacterievaccins en -filtraten bij patiënten met een leukoclastisch microbide (= de hemorrhagische variant van a.(v.)a.c.s. = purpura Henoch-Schoenlein). (Vgl. ook blz. 126).

Rekening houdend met boven vermelde klinische waarnemingen en

dierexperimenten lijkt het niet ondenkbaar, dat vooral bij de hemorragische variant van a.(v.)a.c.s. met dergelijke constellaties van factoren rekening moet worden gehouden.

Ook de mogelijkheid van een zuiver toxische origine moet tenslotte ter sprake worden gebracht. In grote lijnen pleiten hiertegen dezelfde argumenten, die met betrekking tot de betekenis van het Schwartzman-fenomeen bij de genese der vasculaire veranderingen naar voren zijn gebracht. Ook het „heftige” karakter der huidlaesies dat zich zowel in het macroscopische als microscopische beeld weerspiegelt, pleit meer voor een allergisch proces dan voor een toxische origine, temeer daar deze huidverschijnselen bij merendeels weinig zieke patiënten worden aangetroffen.

Bij het ontstaan van een ziekteproces zijn naast de directe oorzaakelijke factor(en) ook bijkomstige, het totale beeld mede bepalende momenten van belang, waartoe o.m. die omstandigheden behoren, die men *lokaliserende c.q. manifestatiefactoren* zou kunnen noemen. Ruiters merkte bij het histologisch onderzoek van seriecoupes dikwijls de duidelijkste veranderingen ter hoogte van de vertakkingen der dermale bloedvaatjes op en zag hierin mede een argument, dat ook de „bloedstroomsituatie” een rol speelt bij de genese der vaatlaesies. Dat hemodynamische factoren een lokaliserende rol spelen blijkt ook uit het klinische beeld, daar de efflorescenties in de eerste plaats aan de onderste extremiteiten worden gezien, waar de bloeddoorstroming het gemakkelijkst min of meer insufficiënt wordt. GERTLER (1960) en BITTERSOHL (1961) wezen in dit verband op pre-existente circulatiestoornissen als lokaliserend moment. Beide beschreven een geval van a.(v.)a.c.s. bij oudere patiënten, waarbij hemorragisch-bulleuze laesies aan de onderbenen en voeten werden gezien en waarbij het door arteriosclerose sterk beschadigde vaatstelsel van de onderste extremiteiten als een gepredisponeerd „shockweefsel” werd opgevat. P. MIESCHER, REYMOND en RITTER (1956) zagen een intracutane test met een autovaccin bereid uit het sputum van een patiënt met purpura Henoch-Schoenlein alleen positief uitvallen, indien deze aan het onderbeen werd uitgevoerd; aan de onderarm werd geen reactie gezien.

Min of meer eenzelfde mechanisme is waarschijnlijk verantwoordelijk voor het feit, dat drukplaatsen (b.v. aan de nates en daar, waar zich knellende kledingstukken als sokophouders, korsetten, bustehouders etc. bevinden) als predilectieplaatsen voor de huidlaesies bij a.(v.)a.c.s. worden gezien.

Mechanische prikkels schijnen eveneens de ontwikkeling van huidlaesies te kunnen bevorderen. Zo worden vaak manifestaties van a.(v.)a.c.s. gezien

in krabeffecten (SNEDDON 1957, MEINHOF 1963). GAIRDNER (1948) en ACKROYD (1953) wijzen op het ontstaan van purpura Henoch-Schoenlein laesies, 12-24 uur na wrijven met een stomp voorwerp van een bepaald huidgebied. Opmerkelijk is ook in dit verband de bij onze patiënten gedane waarneming (reeds eerder vermeld), dat late hemorragische reacties, niet alleen na een intracutane injectie met een autovaccin (*staphylococcus aureus*), maar ook met de controlevloeistof hiervoor (een $\frac{1}{2}$ % verdunning van een 25 % standaardoplossing van carbolglycerine) werden gezien (vgl. blz. 132). Ruiter meent, dat (in bepaalde fases van het ziekteproces?) bij a.(v.)a.c.s. van een Köbner fenomeen c.q. van een isomorf prikkeleffect kan worden gesproken. Op deze wijze zijn mogelijk ook de (vals) positieve Pirquet- en Mantouxreacties en vele van de positieve intracutane tests op waarschijnlijk niet geëngageerde bacteriële antigenen en schimmelextracten, welke door verschillende auteurs werden gezien (GAIRDNER 1948, P. MIESCHER 1957, WEREIDE 1963) te verklaren.

De overige laboratoriumgegevens, die wij bij onze patiënten konden verzamelen, vermochten – met uitzondering van het aantonen van een ongevoelig plasma-proteïne (H.P.F.), waarover in het volgende hoofdstuk meer – verder weinig tot een nader inzicht in de aetio-pathogenese van de ter discussie staande syndromen bij te dragen. Daar zij voor de kliniek van het ziektebeeld niet helemaal zonder belang zijn, zullen enkele hiervan volledigheidshalve alsnog worden vermeld.

De bloedings- en stollingstijden lagen bij alle patiënten binnen normale grenzen. In één geval (vgl. ziektegeschiedenis nr. 1) werden de stollingsfactoren meer volledig onderzocht, maar geen dezer toonde een duidelijke afwijking van de norm. Een enkele maal werd een lichte tijdelijke daling van het aantal trombocyten gezien. Het witte bloedbeeld toonde soms een lichte leukocytose; een uitgesproken bloedeosinofilie kwam bij geen der onderzochte patiënten aan het licht. De bloedbezinking was licht, soms ook sterk verhoogd. Dit laatste inzonderheid bij de nodulair-hemorragische en polymorf-nodulaire typen. Onderzoek op L.E.-cellen, dat bij bij de meeste patiënten werd uitgevoerd, viel steeds negatief uit. Bij enkele patiënten werd het hydroxyprolinegehalte van het bloedserum bepaald (vermeerdering hiervan zou op collageenaafbraak wijzen). Van de drie patiënten, bij wie een dergelijk onderzoek werd uitgevoerd (pat. 2, 15 en 17) was in één geval een geringe verhoging aanwezig, nl. 130 gamma/cc (controle 100 gamma/cc) (Drs. H. G. SEYEN, Histologisch Laboratorium).

Bij 13 patiënten werd het C-reactieve proteïne bepaald (zie tabel 6, hoofdstuk VII, blz. 150). Bij sommige patiënten met name bij gevallen met een recidiverend beloop, kon het C-reactieve proteïne, zowel op het hoogtepunt van de eruptie als in een symptoomvrij interval worden bepaald. Hierbij bleek, dat duidelijk verhoogde waarden in het algemeen tijdens inactieve perioden van het ziekteproces sterk teruggelopen bleken te zijn. Zoals bekend is het C-reactieve proteïne een z.g. „acute fase” proteïne.

Van meer belang is tenslotte, dat in het merendeel der gevallen een onderzoek op cryoglobulinen en macroglobulinen werd verricht. Deze vielen met uitzondering van geval nr. 10, waarbij enige malen een matige hoeveelheid cryoglobuline kon worden aangetoond, steeds negatief uit. Purpura-achtige erupties op basis van deze serumproteïnen, die voor de differentiële diagnose in aanmerking kwamen, konden hierdoor vrijwel worden uitgesloten.

HOOFDSTUK VII

Histomorfogenese.

Tot de pathogenese kan in feite ook de histogenese der vaatlaesies zelf worden gerekend. Het volgende kan dan ook als een aanvulling met betrekking tot het voorafgaande hoofdstuk worden beschouwd.

Bij een analyse van het histopathologisch substraat der bij a.(v.)a.c.s. voorkomende vasculaire laesies heeft RUITER (1962) vooral aandacht besteed aan het hierbij in wisselende mate aanwezige, maar overigens zelden ontbrekende vaatwandfibrinoïd.

De benaming fibrinoïd werd het eerst gebezigd door NEUMANN (1880). Hij duidde hiermee een stof aan, die zich in de microscopische preparaten als fibrine kleurde. Men vond fibrinoïd onder meer bij een groep van aandoeningen met onbekende genese, welke wel onder de algemene benaming „collagenosen” werden samengevat. Anderzijds kon het ook in de basis van maagulcera en in de placenta worden aangetroffen. Waarschijnlijk bestaan er verschillende vormen van fibrinoïd, die chemisch onderling verschillen (KLEMPERER 1953). De opvattingen omtrent de aard van deze substantie(s) lopen sterk uiteen. In latere jaren is vooral aandacht besteed aan veranderingen van de grondsubstantie van het collageen (KLEMPERER e.m. 1941, ALTSHULER en ANGEVINE 1949) als mogelijke oorsprong van het fibrinoïd. Men heeft vroeger wel gedacht, dat de aanwezigheid van fibrinoïde veranderingen op een allergische genese wees. Hoewel deze veranderingen bij een bepaald type van allergie relatief frequent worden aangetroffen, is deze opvatting niet juist gebleken.

De onderzoeken van Ruiter hadden uitsluitend betrekking op „*vasculair fibrinoïd*” en daar, zoals reeds opgemerkt, fibrinoïd waarschijnlijk niet een uniforme substantie is, zijn de door hem getrokken conclusies niet zonder meer op fibrinoïde veranderingen bij andere aandoeningen van toepassing.

Op grond van verschillende histologische en histochemische technieken kwam Ruiter aan de hand van paraffinecoupes van gefixeerd materiaal tot de conclusie, dat de elementaire veranderingen bij het bij a.(v.)a.c.s. aangetroffen vasculaire fibrinoïd bestaan: 1e in proteïne neerslagen in de vaatwand en de omgeving hiervan; 2e in bindweefselveranderingen van de kant van het perivasculaire collageen, dat zich opsplijt in argen-tofiele collageenfibrillen, die zich op hun beurt vertakken en aanleiding geven tot de vorming van talrijke nieuwe „units”, welke overgaan in het perivasculaire reticuline. Het bleek, dat de proteïnecomponent van het fibrinoïd voornamelijk uit fibrine bestond, dat zich eensdeels aan de „pathologische” (argen-tofiele) collageen vezels van het ontstane netwerk gebonden had, anderzijds in de vorm van „solide” klompen in de vaatwand of in de vorm van een subendotheliaal gelegen bandvormige afzetting aangetroffen werd. Beide fibrinevormen toonden tot op zekere hoogte verschillende eigenschappen (verschil in lichtbreking, meer of minder uitgesproken affiniteit tot eosine, tot de PAS-kleuring enz.), waarbij het „solid” fibrine zich als het fibrine

der z.g. hyaline thrombi gedroeg. Een vergelijking der hematoxyline-eosinepreparaten met de coupes, die door middel van verschillende andere histologische c.q. histo-chemische technieken tijdens dit onderzoek waren gekleurd, toonde aan, dat de fibrinoïde veranderingen grotendeels door aard en wijze der fibrineafzetting werden bepaald. Fibrineafzetting tegen de vezels van het „pathologisch” collageen toonde het beeld van z.g. fibrinoïde bindweefselzwellung; de aanwezigheid van „solid” fibrine in de vaatwand, tezamen met dichte ontstekingsinfiltraten, gaf de indruk van fibrinoïde necrose. Bindweefselverval bleek echter als regel te ontbreken – de collageene veranderingen zijn waarschijnlijk van fysico-chemische aard (argentofilie) – en ook waren de spiercellen in de vaatjes, hoewel dikwijls iets beschadigd, meestal nog intact. Ruiter meent, dat hierdoor te verklaren is, dat bij de ogenschijnlijk sterk beschadigde vaten bij a.(v.)a.c.s. een restitutio ad integrum meestal mogelijk is. Het verschil in inzicht omtrent de rol van fibrine bij het tot stand komen van fibrinoïd en in het bijzonder bij de z.g. fibrinoïde bindweefselzwellung meent hij te moeten verklaren door het geringe kleurverschil tussen het fibrine en de collageene vezels, zoals dit bij eosinekleuring en ook bij de meest gebruikelijke fibrinekleuring (Weigert) wordt aangetroffen.*

Met betrekking tot de rol van fibrine bij het tot stand komen van de fibrinoïde veranderingen meent hij tenslotte, dat hiervoor een bepaalde constellatie van factoren aanwezig moet zijn. In dit verband wijst hij op de toegenomen vaatwandpermeabiliteit als gevolg van veranderingen van de kant van de endotheelbekleding der aangetaste vaten en mogelijk van de kant der subendotheliale basaalmembraan, die deel uitmaakt van het „pathologische” perivasculaire argentofiele netwerk en daarnaast op de rol van het milieu d.w.z. de vasculaire ontstekingshaarden, waarin de omzetting van het waarschijnlijk hoofdzakelijk uit de bloedbaan afkomstige fibrinogeen in fibrine plaatsvindt. Wat dit laatste betreft kan er tevens nog op gewezen worden, dat deze omzetting mede onder invloed van de ontstekingsreactie in het betreffende gebied, waardoor o.a. enzymen en thromboplastische substanties uit te gronde gegane cellulaire elementen vrij komen, zal worden bevorderd.

De invloed van het milieu op de omzetting van fibrinogeen (of mogelijke derivaten hiervan) in fibrine blijkt uit de onderzoeken van GITLIN en CRAIG (1957). Deze onderzochten een aantal artificiële stolsels, die door het op elkaar laten inwerken van menselijk fibrinogeen en thrombine waren verkregen en waarbij telkens kleine veranderingen in het milieu, waarin de omzetting plaats vond, werden aangebracht. Deze veranderingen werden verkregen door toevoeging van diverse plasmaproteïnen (o.m. albumine), bepaalde aminozuren als cysteine, methionine en glutathion of door het aanbrengen van veranderingen in de elektrolyten of van de pH van het milieu.

* Dat fibrinoïd voor een groot deel uit (exsudaat)fibrine zou bestaan, werd reeds in 1896 door Marchand verondersteld. In latere tijd hebben ook immuno-histochemische onderzoeken (door middel van de „fluorescent antibody technique” volgens Coons en Kaplan) van GITLIN, CRAIG en JANEWAY (1957) aangetoond, dat het bij uiteenlopende aandoeningen optredende fibrinoïd (o.a. bij periarteriitis nodosa) voor een niet onaanzienlijk gedeelte uit fibrine bestaat.

De zo ontstane stolsels onderscheidden zich dikwijls niet alleen door verschillende kleurbaarheid maar ook door afwijkende fysiologische eigenschappen. Met name bij hogere concentraties albumine en glutathion kleurde het fibrinestolsel zich positief met de gebruikelijke kleuringen en trof men dit grotendeels in naaldvorm aan. Opgemerkt kan worden, dat ook in een ontstekingsmilieu vaak de plasma-albumineconcentratie sterk toeneemt. Ook in verband met het feit, dat de indruk werd verkregen, dat bij het vaatwandfibrinoïd bij a.(v.)a.c.s. twee vormen van fibrine schijnen voor te komen, lijken deze onderzoeken de vermelding waard.

Waarschijnlijk spelen nog verschillende andere factoren een rol bij de afzetting van fibrine als fibrinoïd in de vaatwand. In dit verband willen wij op deze plaats aandacht besteden aan een *merkwaaardige plasmafractie* (H.P.F.), welke onder meer bij patiënten met a.(v.)a.c.s. in gehepariniseerd bloedplasma kan worden aangetoond, bij 4° C hieruit neerslaat, om bij kamertemperatuur weer op te lossen.

Deze plasmafractie werd het eerst in het dierexperiment aangetoond. THOMAS, SMITH en VON KORFF (1954) vonden, dat na intraveneuze injectie van bacteriële toxinen (met name meningococcon toxine en enkel andere endotoxinen) bij konijnen, na een tijdsinterval van enkele uren, in het gehepariniseerde plasma een eiwitfractie kon worden aangetoond: bij 4° C werd deze fractie uit het plasma neergeslagen als een vlokkelig precipitaat, dat bij kamertemperatuur snel weer oploste. Genoemde fractie, welke noch in citraatplasma, noch in het serum van deze dieren aantoonbaar was, verscheen \pm 1 uur na de endotoxine-injectie in het plasma en was na ongeveer 6 uur geheel weer hieruit verdwenen. Bij normale dieren kwam dit eiwit niet, of nauwelijks voor. Indien men 24 uur na een eerste endotoxine-injectie een tweede dosis intraveneus toedient, treedt een zog. Sanarelli-Shwartzman-fenomeen op. Dit wordt pathologisch-anatomisch onder meer gekenmerkt door afzetting van fibrinoïd materiaal in wand en lumina van kleine bloedvaten in verschillende organen, in het bijzonder in de glomeruluscapillairen. Na de tweede endotoxine-injectie treedt de bewuste proteïne fractie opnieuw en wel in een grotere hoeveelheid in het bloed op. Verder vonden THOMAS, BRUNSON en SMITH (1955) dat wanneer kort na het verschijnen van de heparine-precipitabele fractie (H.P.F.), in dit geval na een (eerste) endotoxine-injectie, bepaalde synthetische zure polymeren met hoog moleculair gewicht als Na polyanetholsulfonaat (= „liquoid” Roche) intraveneus werden ingespoten, laesies ontstonden, die geheel met het Sanarelli-Shwartzman-fenomeen vergelijkbaar waren. Tevens bleek, dat de heparine-precipitabele fractie hierbij zeer snel uit het bloed verdween, terwijl eveneens een sterke daling van de hoeveelheid circulerend fibrinogeen optrad (THOMAS, SMITH en VON KORFF 1955). Schrijvers suggereren, dat genoemde fractie, waarbij het huns inziens om een gepolymeriseerde vorm van fibrinogeen gaat, o.m. in de bloedvaten (in het bijzonder in de niercapillairen) als fibrinoïd wordt neergeslagen. Zij achten het niet onmogelijk dat een dergelijk mechanisme ook bij het ontstaan van het Sanarelli-Shwartzman-fenomeen aanwezig is.

SMITH (1957) trachtte na te gaan in hoeverre een dergelijke plasmafractie in de menselijke pathologie voorkomt c.q. een rol speelt. Deze auteur wees op een sterke toename van deze fractie (kortweg H.P.F. genoemd) bij verschillende uiteenlopende aandoeningen, o.a. neoplasma's, acute bacteriële infecten en bepaalde collagenosen met name reumatoïde artritis

en dermatomyositis. Ook in de zwangerschap werden verhoogde H.P.F.-waarden gevonden met een top tijdens de partus; nadien keerden de waarden spoedig tot de norm terug. In samenwerking met VON KORFF (1957) werd uitvoerig onderzoek verricht naar de aard van dit H.P.F. bij de mens. Ze kwamen o.m. tot de conclusie, dat dit H.P.F. waarschijnlijk identiek is met de plasmaproteïne-component, welke Thomas e.a. bij konijnen vonden. Beide fracties zijn waarschijnlijk nauw verwant met fibrinogeen. De H.P.-fractie is niet aan te tonen in het serum, is ten dele tot stolling te brengen met thrombine en gedraagt zich bij papierelektroforese als een enkele component met een looptijd, identiek aan die van fibrinogeen. Zoals reeds werd opgemerkt, ziet men verder bij intraveneuze injectie van proefdieren met endotoxinen, kort daarop gevolgd door een injectie met synthetische zure polymeren, zowel een verdwijnen van de H.P.-fractie uit het plasma als een sterke daling van de hoeveelheid fibrinogeen in het bloed optreden.

Uit ultracentrifugeonderzoek (bij 20° C) bleek verder, dat dit menselijk H.P.F. uit twee componenten bestaat. Het grootste gedeelte hiervan heeft ongeveer dezelfde sedimentatieconstante als menselijk fibrinogeen en stolt met thrombine, het andere gedeelte doet dit niet.

RUITER (1962) toonde deze plasmafractie aan bij patiënten met a.(v.)a.c.s., inzonderheid tijdens of vlak na de acute fase van het ziektebeeld. Het bleek hem, dat tijdens remissies de H.P.F.-waarden vaak een duidelijke tendens toonden om tot de norm terug te keren. Zo werd aan de hand van een aantal in dit proefschrift beschreven patiënten een onderzoek ingesteld naar de wijze van voorkomen van deze koude heparine-precipitabele fractie.

Alle onderzochte patiënten waren koortsvrij (verhoogde fibrinogeenspiegels bij koortsende ziekten). Ook toonden de leverfuncties geen duidelijke afwijkingen (laag fibrinogeengehalte bij verschillende leveraandoeningen). Andere abnormale plasma-proteïnen met name cryoglobulinen konden, met als enige uitzondering patiënt nr. 10, bij wie enkele malen een kleine hoeveelheid cryoglobuline in het serum werd gevonden, bij deze patiënten niet worden aangetoond.

Daar het H.P.F., ofschoon in lage concentraties, ook bij gezonde menselijke individuen wel wordt gezien (SMITH 1957), werd een eenvoudige kwantitatieve methode ontwikkeld ter bepaling van de H.P.F.-waarden. Hierdoor werd de mogelijkheid geschapen deze waarden bij a.(v.)a.c.s. tijdens het optreden der huidruptie na te gaan en kon in een aantal gevallen tevens de H.P.F.-spiegel in het bloed tijdens het ziektebeloop worden vervolgd.

Hematocrietbuisjes van 0.1 cc werden gevuld met het gehepariniseerde bloedplasma (heparineconcentratie 0.1 mgr. heparine/cc; THOMAS e.m. 1954). Deze werden 16-18 uur bij 4° C bewaard en daarna gedurende 10 min. in een Christ K III S koelcentrifuge bij 4° C (2000 r.p.m.) afgecentrifugeerd. Hierna werd de hoogte van de precipitaatkolom afgelezen.

Het bleek, dat bij gezonden het H.P.F.-gehalte schommelt tussen 0 en 1½ vol. % (vgl. ook afb. no. 14, waarbij het koude-heparine-precipitaat van een gezond persoon wordt vergeleken met dat van een a.(v.)a.c.s. patiënt). Volgens de boven beschreven methode werden de H.P.F.-waarden bij 19 van onze 21 in hoofdstuk II beschreven patiënten bepaald (vgl. tabel nr. 6, blz. 150). In sommige gevallen werden deze bepalingen meer-malen in verschillende stadia van de aandoening uitgevoerd, teneinde aldus een indruk te krijgen omtrent het gedrag van deze fractie tijdens het ziektebeloop. Het bleek nu, dat de hoogste waarden in het algemeen bij het begin van een eruptie werden gevonden en bij recidiverende gevallen, in de aanvang, of kort na het optreden van een recidief.

Bij gevallen, waarbij de aandoening in hoofdzaak beperkt bleef tot een enkele eruptie, keerden de aanvankelijk soms hoge H.P.F.-waarden geleidelijk weer tot de norm terug en wel parallel aan het verdwijnen der huidverschijnselen (vgl. pat. nr. 17, fig. 2). Bestond een sterke neiging

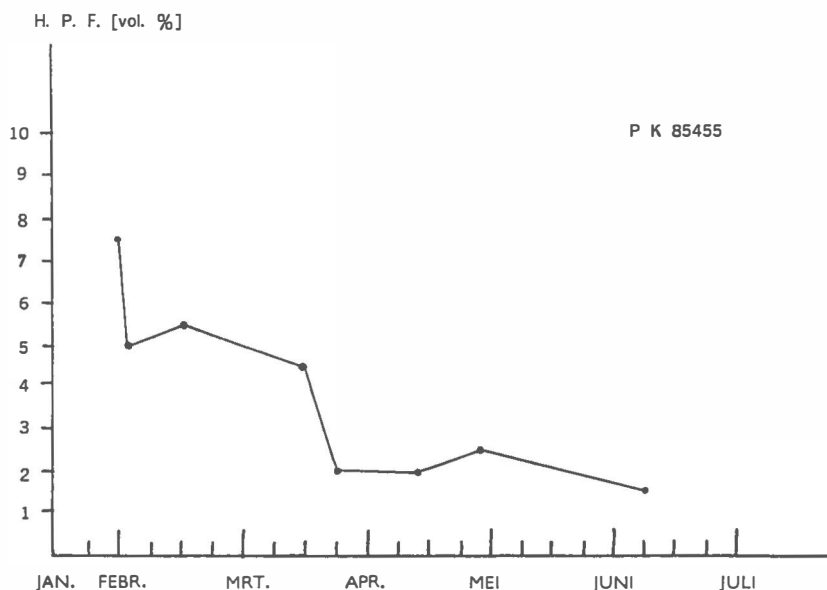


Fig. 2. Verloop der H.P.F. waarden bij een geval van a.(v.)a.c.s. (polymorf-nodulair type) met begrensde ziekteduur.

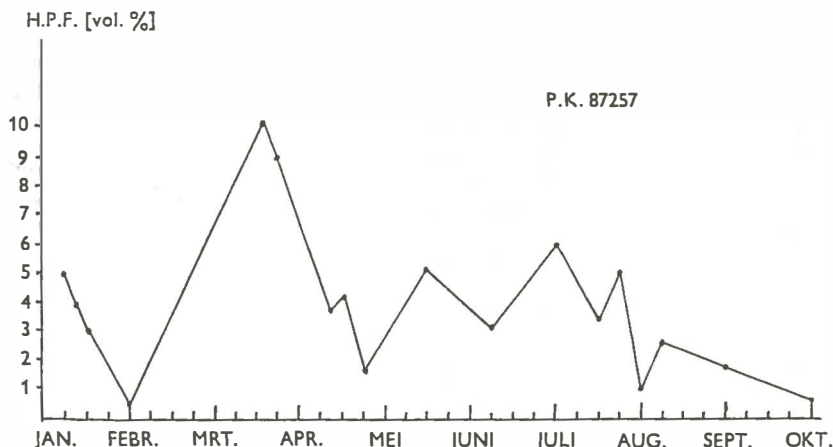


Fig. 3. H.P.F. waarden tijdens verschillende fasen van het ziektebeloop bij een chronisch recidiverend geval van a.(v.)a.c.s. (hemorragisch type).

tot recidiveren dan weerspiegelden dit zich ook in de curve der H.P.F.-waarden. Een voorbeeld hiervan is patiënt nr. 1 (zie fig. 3). Tijdens een recidief waren de H.P.F.-waarden hier hoog, waarbij zij gedurende een symptoomvrij interval tot vrijwel normale waarden terugkeerden, om bij een nieuwe huidruptie wederom duidelijk te stijgen. Bij de eerste eruptie bedroeg de H.P.F. hoeveelheid 5 vol. %. Na geven van corticosteroiden verdween de factor na enige dagen geheel uit het bloed. Na het staken van het toegediende corticosteroid (aanvangsdosis 30 mgr. prednison per dag) trad een ernstig „rebound-fenomeen” op, waarbij de hoeveelheid precipitaat tot 10 vol. % steeg. Ook SMITH (1957) nam dit verschijnsel waar bij een patiënt met een ernstige reumatoïde artritis, na het geven van ACTH.

Zoals reeds werd opgemerkt, blijkt een nauwe relatie te bestaan tussen de heparine-precipitabele fractie en plasmafibrinogeen. Bij enkele patiënten, waarbij het fibrinogeen-gehalte in een acute fase van het ziekteproces kon worden bepaald, ging inderdaad een hoog H.P.F.-gehalte gepaard met verhoogde fibrinogeenwaarden (vgl. tabel nr. 6, pat. 1, 3 en 14). Uit de tabel blijkt verder een ruwe correlatie tussen de H.P.F.-waarden, de BSE en het C-reactieve proteïne. Hierbij kan worden opgemerkt, dat deze waarden onderling waarschijnlijk alleen kunnen worden vergeleken indien deze gelijktijdig, in dezelfde fase van het ziektebeloop en zo mogelijk tijdens een eruptie of gedurende een recidief, worden bepaald. Aan deze voorwaarden werd bij ons onderzoek zoveel mogelijk voldaan.

De variabele waarden van het H.P.F., zoals deze tijdens het ziektebeloop van de ter discussie staande cutane syndromen aan de dag traden, gelden waarschijnlijk ook voor de BSE en het C-reactieve proteïne. Dat tussen het C-reactieve proteïne en het H.P.F. een zekere correlatie aan de dag treedt, vindt volgens SMITH (1957) wellicht zijn verklaring in het feit, dat niet alleen het C-reactieve proteïne, maar ook het H.P.F. als een „acute fase proteïne” moet worden beschouwd.

TABEL 6 *

Nr.	Klinische variant	BSE	C.R.P.	H.P.F.	Fibrinogeen
1	Hemorr. type	35 mm/1 uur	+++	5 vol. %	588 mgr %
2	Hemorr. type	26 mm/1 uur	+++	2½ vol. %	
3	Hemorr. type	56 mm/1 uur	+++++	8 vol. %	
4	Hemorr. type	13 mm/1 uur		2 vol. %	655 mgr %
5	Hemorr. type			7½ vol. %	
6	Hemorr. type	26 mm/1 uur		6 vol. %	
7	Hemorr. type	12 mm/1 uur	neg.	1¾ vol. %	622 mgr %
8	Hemorr. type	5 mm/1 uur		½ vol. %	
9	Hemorr. type	22 mm/1 uur	neg.	1¼ vol. %	
10	Hemorr. type	19 mm/1 uur	++	2 vol. %	
11	Hemorr. type	17 mm/1 uur	neg.	2 vol. %	
12	Hemorr. type	8 mm/1 uur	neg.	½ vol. %	
13	Hemorr. type	14 mm/1 uur	neg.	1 vol. %	
14	Nod.-hemorr. type	44 mm/1 uur	+++++	10 vol. %	
15	Nod.-hemorr. type	—	neg.	3 vol. %	
16	Nod.-hemorr. type	59 mm/1 uur		duid. verhoogd; niet quantitatief bepaald	
17	Polymorf-nod. type	65 mm/1 uur	+++	7½ vol. %	
18	Polymorf-nod. type	35 mm/1 uur			
19	Polymorf-nod. type	21 mm/1 uur		3 vol. %	
20	Polymorf-nod. type	25 mm/1 uur	neg.	4½ vol. %	
21	Papulo-necrot. type	21 mm/1 uur			

* Bij de chronisch recidiverende gevallen werden doorgaans die waarden opgenomen, zoals deze op het hoogtepunt van een eruptie werden gevonden.

Smith e.m. vonden, dat de H.P.F.-spiegel in het bloed een gevoelige indicator is voor de activiteit van verschillende pathologische processen en zelfs gevoeliger schijnt te zijn dan de bloedbezinkingssnelheid.

Hiernaast kan men zich afvragen of aan deze fractie ook een oorzakelijke betekenis kan worden toegekend bij het tot stand komen van bepaalde pathologische processen en wel in het bijzonder bij de fibrinoïde vaatwandveranderingen.

Daar H.P.F., zoals boven werd uiteengezet, waarschijnlijk nauw verwant is met fibrinogeen (Thomas), legden wij ons de vraag voor, of er mogelijk een correlatie zou kunnen bestaan tussen de H.P.F.-spiegels in het bloed bij patiënten met a.(v.)a.c.s. en de mate van vasculair fibrinoïd, dat bij deze gevallen werd aangetroffen. In bijgaande figuur (4) zijn de H.P.F.-waarden vermeld van 15 patiënten lijdende aan verschillende klinische varianten van de a.(v.)a.c.s., zoals deze bij het begin van het ziekteproces

of in de aanvangsperiode van een recidief werden gevonden. Hiernaast is (schattingsgewijze) de mate van fibrinoïd materiaal vermeld, dat in histologische coupes van tegelijkertijd verrichte biopsieën werd aangetroffen. De laatste „waarden” werden geschat aan de hand van meerdere biopsieën uit verse laesies verricht. *

Uit bijgaande figuur blijkt, dat tussen beide „grootheden” een, zij het grove, correlatie bestaat. Verse huidlaesies met uitgesproken fibrinoïde veranderingen gingen in alle gevallen samen met duidelijk verhoogde H.P.F.-waarden in het bloedplasma. In gevallen, waarin weinig fibrinoïd werd gezien, zoals bij het merendeel der patiënten met het hemorragisch type van a.(v.)a.c.s., waren ook de H.P.F.-waarden doorgaans laag. Bovendien waren bij drie patiënten (no. 1, 5 en 6, fig. 4), bij wie bij herhaald onderzoek

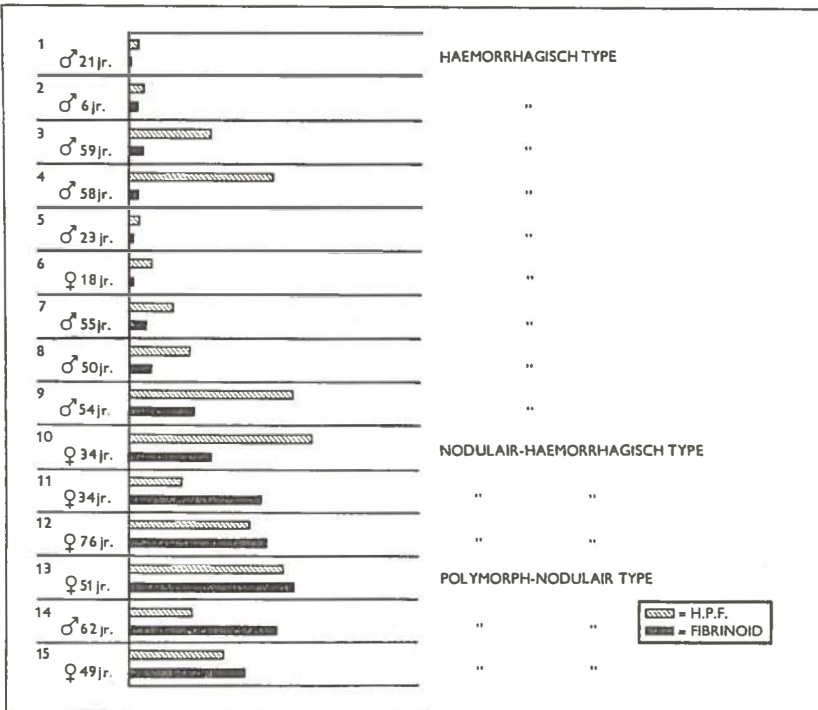


Fig. 4. Verhouding tussen H.P.F. waarden en in histologische coupes geschat fibrinoïd, aan de hand van gelijktijdige bepalingen bij 15 patiënten met a.(v.)a.c.s.

* De meeste van deze patiënten zijn in hoofdstuk II vermeld. De nummering in fig. 4 komt echter niet overeen met de cijfers, waaronder deze gevallen in genoemd hoofdstuk uitvoerig zijn beschreven.

geen fibrinoïde veranderingen werden gezien, de H.P.F.-waarden, welke verschillende keren konden worden bepaald, steeds normaal tot subnormaal. Anderzijds bleek uit de gegevens van patienten nr. 3 en 4 (fig. 4), dat duidelijk verhoogde H.P.F.-waarden niet noodzakelijkerwijze met uitgesproken fibrinoïde veranderingen behoeven samen te gaan al schijnt dit een uitzondering te zijn. De indruk werd verkregen, dat deze discrepantie, speciaal bij het hemorragische type van tijd tot tijd wordt gezien. Mogelijk is het milieu – in dit geval dus de eigenschappen van de vasculaire ontstekingshaarden – waarin het H.P.F. (als fibrinogeen?) wordt afgezet en vervolgens als fibrine wordt neergeslagen, hierbij van betekenis (vgl. GITLIN en CRAIG 1957). Hiernaast zal ook de mate van doorlaatbaarheid der vaten een rol spelen.

De vraag of en in welke mate H.P.F. bij het ontstaan van fibrinoïd een rol speelt, werd ook door SMITH (1957) in overweging genomen. Terwijl wij ons beperkten tot een enkel syndroom (a.(v.)a.c.s.), bepaalde Smith het H.P.F. bij verschillende zog. collagenosen. Hij verkreeg hierbij zeer wisselende uitkomsten. Bij enkele patiënten met viscerale lupus erythematoses en periarteriitis nodosa, bij welke aandoeningen in het algemeen duidelijke fibrinoïde veranderingen worden gezien, vond hij lage H.P.F. waarden. Hij overwoog de mogelijkheid, dat bij deze aandoeningen een voortdurend „verbruik” van H.P.F. in het spel is en wel in die zin, dat hier een continue afzetting van deze plasmafractie in de vorm van fibrinoïd in verschillende organen plaats heeft. Hiertegenover kan worden gesteld, dat bij a.(v.)a.c.s. het ziekteproces veelal van betrekkelijk korte duur is of indien het chronisch recidiverende gevallen betreft, de recidieven meestal door langdurige symptoomvrije intervallen worden gevolgd. Het lijkt daarom zeer wel denkbaar, dat het H.P.F. „verbruik” bij a.(v.)a.c.s. meer periodiek zal zijn, terwijl dit bij de eerder genoemde syndromen een meer continu karakter zal dragen.

SMITH (1957), die een vrij kritisch standpunt inneemt ten aanzien van een mogelijk verband tussen H.P.F. en fibrinoïd, wijst op het feit, dat bij sommige ziektebeelden, welke gepaard gaan met een hoog H.P.F.-gehalte, zoals b.v. bacteriële meningitis, bij post-mortem onderzoek geen duidelijke fibrinoïde veranderingen worden gevonden. Men zal zich echter dienen te realiseren, dat voor de conversie in de vaatwand van H.P.F. in fibrine, dat waarschijnlijk de belangrijkste proteïnecomponent bij het vasculaire fibrinoïd uitmaakt, een bepaalde constellatie van factoren nodig is. Hierbij kan, zoals werd opgemerkt, aan de mate van vaatwandpermeabiliteit en de samenstelling van het milieu, waarin zich de omzetting van fibrinogeen

in fibrine afspeelt (dit zijn de ontstekingshaarden in vaatwand en naaste omgeving) worden gedacht.

Over de aard van het H.P.F. is weinig bekend; waarschijnlijk is de fractie nauw verwant met een aantal abnormale fibrinogenen, welke in latere jaren zijn beschreven (contractinogeen – MORRISON 1946; cryofibrinogeen – KORST en KRATOCHVIL 1955). Ook het destijds door APITZ (1937) beschreven profibrine valt in deze groep en zou (evenals H.P.F.) een polymeer van fibrinogeen zijn. Volgens deze auteur zou dit zog. profibrine zich gemakkelijk aan daartoe geëigende substraten hechten en mogelijk verantwoordelijk zijn voor de vorming van wandstandige thrombi. In dit licht gezien lijkt het niet onaannemelijk, dat het bij a.(v.)a.c.s. voorkomende „pathologische” perivasculaire collageen-reticuline netwerk als een dergelijk substraat bij de afzetting van H.P.F. zou kunnen dienen, waarbij dit proteïne vervolgens als fibrine zou worden neergeslagen (RUITER 1962). Het is bekend, dat H.P.F. bij gewassen erythrocyten tot rouleauxvorming aanleiding geeft (SMITH 1957). Ook de bovengenoemde abnormale fibrinogenen schijnen deze rouleauxvorming te kunnen bevorderen.

Zoals in het voorgaande hoofdstuk reeds werd opgemerkt, wordt in het dierexperiment (konijn), de in vivo precipitatie van H.P.F., dat hier in de circulatie verschijnt na een endotoxine-injectie, in belangrijke mate bevorderd door een navolgende intraveneuze injectie van bepaalde mucoïtine-polyzwavelzure esters, zoals het „liquoid” Roche. Sommige auteurs (GITLIN, CRAIG en JANEWAY 1957) opperen de mogelijkheid, dat op soortgelijke wijze, bepaalde mucoïtinesulfaten, welke zouden vrijkomen bij een beschadiging van de bindweefselgronds substantie een rol zouden kunnen spelen bij de vorming van fibrinoïd en wel door afzetting van H.P.F. (als fibrine?) in de vaatwand of elders. Met het oog hierop onderzochten wij cryostaat- en paraffinecoupes van patiënten met a.(v.)a.c.s. op zure mucopolysacchariden door middel van toluïdineblauw-kleuring en de Hale-techniek. Beide kleuringsreacties vielen met name bij de dikwijls duidelijk fibrinoïde veranderingen tonende capillairen negatief uit, zodat langs deze weg bovengenoemde hypothese niet kon worden ondersteund.

Uit het bovenstaande moge blijken, dat wat de histopathogenese van de vasculaire laesies bij a.(v.)a.c.s. aangaat, met name wat de fibrinoïde vaatwandveranderingen betreft, nog vele vragen onbeantwoord moeten blijven. Wij hebben hier een aantal van deze problemen aangesneden en voorzover mogelijk hierop een antwoord trachten te geven.

SAMENVATTING

Het begrip *arteriolitis (vasculitis) „allergica” cutis superficialis (a.(v.)a.c.s.)* werd door RUITER ingevoerd. Het heeft betrekking op een groep van huid-erupties met wisselende en veelvormige beelden, welke echter op grond van typische histologische veranderingen van de kant der kleine in het corium verlopende bloedvaten onder één noemer kunnen worden gebracht. Op grond van dit concept kon voor deze zeer veelvormige cutane syndromen een aantal gemeenschappelijke klinische en klinisch-morfologische kenmerken worden opgesteld. Hierdoor werd tevens de mogelijkheid gegeven deze vanuit één en hetzelfde gezichtspunt te bestuderen. In de loop der tijd bleek tevens, dat de tot de groep der a.(v.)a.c.s. behorende huideruptions pathogenetisch nauw aan elkander verwant zijn en als primaire angiitiden van de huid dienen te worden beschouwd.

In *hoofdstuk I* wordt ingegaan op de histopathologische kenmerken van a.(v.)a.c.s., welke de basis voor het klinisch concept hebben gevormd. Het beeld der microscopische veranderingen wordt gekenmerkt door afwijkingen van de kant van kleine oppervlakkig verlopende cutane vaten (vooral arteriolen, maar ook venulae en capillairen), welke het histopathologisch substraat beheersen. De aangetaste vaatjes tonen endotheel-zwelling, meer of minder uitgesproken fibrinoïde veranderingen van vaatwand en naaste omgeving, alsmede ontstekingsinfiltraten, zowel in de vaatwand zelf als ook in het omgevende bindweefsel, die voor het grootste deel uit polynucleaire leukocyten, waaronder zich in de regel ook enkele eosinofielen bevinden, zijn opgebouwd. Opvallend is, dat deze ontstekingsinfiltraten – hoewel microörganismen in de coupe niet kunnen worden aangetoond – als regel een uitgesproken kernverval tonen. Ook tonen de vaatveranderingen regelmatig het beeld van een exsudatieve ontsteking en zijn de aangetroffen vaatlaesies in de regel even oud. Dit laatste in tegenstelling met de aan de huidveranderingen bij het cutane type van periarteriitis nodosa ten grondslag liggende vaatlaesies, waarbij naast elkaar zowel exsudatieve als granulomateuze (reparatieve) vaatprocessen worden gezien.

De vaatveranderingen zijn het meest uitgesproken in het stratum subpapillare en reticulare cutis. Naar de diepere lagen van het corium toe wordt het aantal aangetaste vaatjes geringer en neemt de intensiteit der pathologische processen af.

De vraag wordt gesteld of in de algemene pathologie analoge vaatveranderingen kunnen worden gevonden. Hierbij wordt vooral aandacht gevraagd voor de door ZEEK opgestelde groep der necrotiserende angiïtiden, waarbij de bij het ziekteproces betrokken bloedvaten eveneens fibrinoïde veranderingen en ontstekingsverschijnselen van de kant der vaatwand tonen. De belangrijkste representanten van deze groep t.w. de periarteriitis nodosa c.q. de zog. cutane vorm hiervan en de zog. hypersensitivity angiitis van Zeek, worden nader besproken. Op verschillen en punten van overeenkomst tussen de individuele vaatlaesies bij deze merendeels gegeneraliseerde vaatziekten ten opzichte van die, welke bij de hoofdzakelijk tot de huid beperkte a.(v.)a.c.s. worden gevonden, wordt de aandacht gevestigd.

In *hoofdstuk II* worden de klinische aspecten van het concept a.(v.)a.c.s. besproken. Het blijkt, dat voor de tot deze groep te rekenen huidrupties ook gemeenschappelijke klinisch-morfologische eigenschappen kunnen worden aangetoond. Opvallend is het beloop met remissies en exacerbaties, waarbij een duidelijke symmetrie in lokalisatie en uitbreiding aan de dag treedt (predilectieplaatsen: boven- en onderbenen, in mindere mate de bovenste extremiteiten en de romp). Ook de afzonderlijke huidefflorescenties tonen een aantal gemeenschappelijke kenmerken. Deze bestaan uit: a) een tendens tot het optreden van hemorragiën, b) het voorkomen van ontstekingsverschijnselen van vluchtige of meer blijvende aard, c) de aanwezigheid van een urticariële component. Tenslotte onderkende RUITER binnen de ter discussie staande groep een aantal min of meer regelmatig voorkomende combinaties van huidefflorescenties, die hij als klinische varianten van a.(v.)a.c.s. beschouwt. Zo onderscheidde hij a) een hemorragisch c.q. maculo-hemorragisch type (waartoe o.m. de purpura Henoch-Schoenlein kan worden gerekend; b) een polymorf-nodulair type (nauw verwant met de maladie trisymptomatique van Gougerot; c) een papulonecrotisch type en d) een nodulair-hemorragische variant. Overgangen tussen deze verschillende types komen voor doch de kennis van deze varianten kan de diagnose a.(v.)a.c.s. in belangrijke mate vergemakkelijken. De verschillende klinische varianten worden beschreven.

Naast de kenmerkende huidefflorescenties worden bij de meeste varianten niet zelden begeleidende huidafwijkingen gezien. Deze zijn echter zowel in diagnostisch opzicht als voor de karakterisering van de verschillende varianten van secundaire betekenis. Hiertoe behoren onder meer vesiculae, (soms hemorragische) bullae, pustulae en meer bij uitzondering oppervlakkige

(veelal aan het onderste derde deel der onderbenen voorkomende) ulcera.

Bij 21 systematisch onderzochte patiënten met a.(v.)a.c.s. worden de aangetroffen huidveranderingen uitvoerig beschreven. Het bleek, dat de waargenomen huidrupties in het algemeen goed bij één van de bovengenoemde klinische varianten waren onder te brengen. In alle gevallen was de histopathologie der laesies kenmerkend.

Naar aanleiding van deze patiënten worden tevens een aantal verdere klinische verschijnselen vermeld. Hoewel het ziekteproces zich bij het merendeel der gevallen klaarblijkelijk tot de huid beperkte, werden niet zelden vluchtige gewrichtszwellingen (bij 9 van de 21 in deze dissertatie uitvoerig beschreven patiënten) waargenomen. Enkele patiënten klaagden over buikpijn, welke bij één hunner met hematemesis en melaena gepaard ging. In een klein aantal gevallen (3) werden urineafwijkingen gezien: microscopische c.q. macroscopische hematurie. Het ging bij deze twee laatste categorieën uitsluitend om gevallen van het (maculo)-hemorragisch en nodulair-hemorragisch type, d.w.z. klinische varianten, waarbij de hemorragische component der laesies sterker naar voren treedt. Overigens was bij de patiënten de algemene toestand in de regel goed. Temperatuursverhoging werd zelden gezien; de bloedbezinking was in het algemeen licht tot matig verhoogd, het bloedbeeld toonde geen duidelijke afwijkingen.

Tenslotte worden de uitkomsten van het algemeen intern en laboratoriumonderzoek vermeld, alsmede de resultaten van een onderzoek op focale infectiehaarden.

Hoofdstuk III. Naast totdien onclassificeerbare huidrupties, die op grond van de voor a.(v.)a.c.s. opgestelde criteria tot deze groep van cutane syndromen kunnen worden gerekend, blijken ook enige reeds in de literatuur bekende huidafwijkingen bij dit concept te kunnen worden ondergebracht. In dit hoofdstuk wordt een overzicht gegeven van de tot de laatste categorie te rekenen huidrupties, waarbij overigens aan de huidbeelden in de regel onvoldoende aandacht is besteed en het twijfelachtig is of zij wel op een zelfstandige plaats aanspraak kunnen maken. Waar nodig wordt op de kliniek dezer aandoeningen nader ingegaan.

Identiek met het hemorragisch c.q. maculo-hemorragisch type van a.(v.)a.c.s. is de zog. purpura Henoch-Schoenlein. Histopathologisch onderzoek van de huidveranderingen werd hierbij tot nu toe slechts incidenteel vermeld (GAIRDNER (1948) en NORKIN en WIENER (1960)). Enige publikaties, waarin ook pathologisch-anatomische veranderingen van de kant van inwendige organen (maag-darmkanaal, nieren, longen,

hart en centraal zenuwstelsel) zijn beschreven, worden aangehaald. Voorzover was na te gaan, bleek uit een enkele dezer publikaties, dat tussen de vaatveranderingen in de onderzochte organen en die der huid een aantal punten van overeenkomst aanwezig was.

In grote lijnen kunnen tot de purpura Henoch-Schoenlein worden gerekend de z.g. leukoclastische microbiden van MIESCHER. Zij zijn dan ook als nauw verwant aan het hemorragische c.q. maculo-hemorragische type van a.(v.)a.c.s. te beschouwen. Bij het door Miescher opgestelde begrip valt het accent met name op het histopathologisch substraat der huidlaesies, waarbij soortgelijke vaatafwijkingen worden gezien als bij a.(v.)a.c.s. Anderzijds wordt slechts weinig aandacht aan de macroscopische huidbeelden besteed.

Ook de zog. *maladie trisymptomatique* van Gougerot (= allergides nodulaires dermiques) blijkt tot de groep der a.(v.)a.c.s. te kunnen worden gerekend. GOUGEROT, wiens concept aanvankelijk op een weinig bevredigende systematische analyse van de door hem geziene huidbeelden was gebaseerd, legde in één van zijn latere publikaties, samen met DUPERRAT (1954), de nadruk op de diagnostische betekenis der kenmerkende histologische vaatveranderingen. Het ziektebeeld toont grote overeenkomst met het polymorf-nodulaire type van a.(v.)a.c.s.

Tenslotte kan ook het voornamelijk bij kinderen optredende acuut hemorragisch oedeem (Finkelstein) op grond van het klinische aspect en de hierbij aanwezige microscopische veranderingen (POSTMA en DEELMAN 1954) als een, weliswaar ongewone, hemorragische variant van a.(v.)a.c.s. worden beschouwd.

Hoofdstuk IV. Hierin wordt een aantal huidafwijkingen besproken, wier plaats in de dermatologie niet duidelijk is, doch die aan de hand van de criteria, welke voor het concept a.(v.)a.c.s. zijn opgesteld, als vormen van cutane angiitis zijn herkend. Hiertoe blijken onder meer sommige gevallen van parapsoriasis guttata acuta (= ziekte van Mucha-Haberman) te behoren (KRÜGER en WEISE 1959). Verder, zij het met enige reserve onzerzijds, een weinig scherp omschreven ziektebeeld als dermatitis nodularis necrotica (BINKLEY 1957; ORBANEJA en PUCHOL 1960). Ook het zog. Lucio fenomeen, dat bij een bepaalde vorm van lepra (diffuse lepromateuze lepra) kan optreden, blijkt op een vorm van a.(v.)a.c.s. te berusten, welke naast de specifieke lepromateuze huidveranderingen wordt gezien. Het hoofdstuk wordt met een door RUITER en BRANDSMA in 1948 beschreven, aanvankelijk niet te classificeren eruptie, welke uit maculae bestond, die

in het centrum een urticariële verhevenheid toonden en met teleangiectasieën waren overdekt, besloten. Het histologisch onderzoek maakte het uiteindelijk mogelijk deze huidafwijking als een waarschijnlijk zeer zeldzame variant van a.(v.)a.c.s. te herkennen.

Hoofdstuk V behandelt de differentiële diagnose. Wat het hemorragische type van a.(v.)a.c.s. betreft, komt onder meer de groep der zog. „hämorrhagisch-pigmentäre” dermatosen in aanmerking. Aan deze huidafwijkingen liggen vaatwandbeschadigingen der capillairen en kleine huidvaten ten grondslag, welke tot erytrodiapedese aanleiding geven. In de meeste gevallen blijven de huidverschijnselen tot de onderbenen beperkt. Tot deze groep, waarvan de vertegenwoordigers zich vrij gemakkelijk van de huidrupties, die onder de benaming a.(v.)a.c.s. zijn samengevat, af laten grenzen, kunnen worden gerekend: a) angiodermite purpurique et pigmentée; b) Morbus Schamberg; c) purpura annularis teleangiectodes Majocchi; d) dermatite lichenoïde purpurique et pigmentée (Gougerot-Blum); e) eczematid-like purpura. Alle vertegenwoordigers van deze groep worden door een chronisch, langzaam progressief beloop gekenmerkt (dermatitis pigmentosa chronica (LEVER 1961)). Doorgaans ontbreekt aan de afzonderlijke laesies een duidelijke ontstekingscomponent. Het weinig uitgesproken cellig infiltraat rond de kleine cutane huidvaatjes draagt in tegenstelling tot a.(v.)a.c.s. een meer lymfocytair karakter.

Van meer belang zijn de (vasculaire) purpuravormen, welke kunnen optreden bij dys- en paraproteïnemieën. Als zodanig dienen vooral de purpura hyperglobulinemica Waldenström en de purpura cryoglobulinemica te worden genoemd. Beide purpuravormen kunnen klinisch een zekere gelijkenis met het hemorragische type van a.(v.)a.c.s. tonen. In het algemeen zijn de purpura-elementen geringer van omvang, hoewel bij purpura cryoglobulinemica bij uitzondering grotere hemorragische laesies, waarin soms ulcera ontstaan, voor kunnen komen. De ontstekingscomponent bij de genoemde purpuravormen is als regel gering. Overigens zal het histopathologisch onderzoek en het onderzoek der bloedeiwitten hier de weg kunnen wijzen. Voorzover onderzocht schijnt het cutane perivasculaire ontstekingsinfiltraat bij de purpura hyperglobulinemica meer gemengd van samenstelling en geringer van omvang te zijn; fibrinoïde vaatwandveranderingen zijn tot nu toe hierbij niet beschreven. Wat de purpura cryoglobulinemica aangaat wijzen verschillende auteurs (NÖDL 1960, RUITER 1961 e.a.) op het voorkomen van eiwitprecipitaten in de lumina

van de kleine cutane vaten, terwijl hyaline-achtige verdikking der vaatwand is gezien.

Bij de in deze dissertatie beschreven patiënten konden bij een desbetreffend onderzoek, op één uitzondering met een matige cryoglobulinemie na, geen pathologische bloedeiwitten worden aangetoond. Het γ -globuline was als regel matig verhoogd, het totaal serumeiwit niet duidelijk toegenomen.

Vervolgens komt de differentiële diagnose ten opzichte van de huidveranderingen bij (gegeneraliseerde) necrotiserende angiïtiden ter sprake. In het algemeen levert deze geen grote moeilijkheden op, daar het hier veelal ernstig zieke patiënten betreft, waarbij veelsoortige afwijkingen van de kant der interne organen worden gezien. Dit in tegenstelling tot a.(v.)a.c.s., waarbij interne afwijkingen, afgezien van de soms bij de hemorragische typen voorkomende bloedingen in nieren of maag-darmkanaal, nauwelijks op de voorgrond treden en meestal ontbreken. Treden bij de viscerale vormen der angiïtis necroticans verschijnselen van de kant van de huid op, dan liggen de hieraan ten grondslag liggende vaatlaesies in het algemeen diep in het corium en/of in de subcutis, zulks in tegenstelling tot a.(v.)a.c.s. Subcutane nodi, hemorragische infiltraten en verspreid voorkomende oppervlakkige hemorragische ulcera vormen de meest op de voorgrond tredende huidafwijkingen. Soms worden gelijktijdig erupties als bij a.(v.)a.c.s. gezien. Een meer uitvoerige beschrijving wordt gegeven van de huidverschijnselen, welke bij periarteriitis nodosa, de hypersensitivity angiïtis van Zeek, de allergische granulomatosis van Churg en Strauss en de granulomatosis van Wegener kunnen worden gezien. Ook de differentiële diagnose ten opzichte van het cutane type van periarteriitis nodosa levert geen moeilijkheden op: de cutaan-subcutane infiltraten en knobbels, zo ook de ulcera, welke hieruit kunnen ontstaan, worden bij a.(v.)a.c.s. niet aangetroffen. Histologisch zijn aan de grens van cutis-subcutis en in de subcutis verlopende middelgrote arteriën van het musculieuze type aangetast, welke veranderingen tonen, zoals door Kussmaul en Maier beschreven.

Tenslotte wordt gewezen op het ziektebeeld der papulo-necrotische tuberculiden, dat soms klinische gelijkenis kan tonen met het papulo-necrotische type van a.(v.)a.c.s..

In hoofdstuk VI worden aetiologie en pathogenese, welke voor alle klinische varianten als identiek dienen te worden beschouwd (RUITER, G. MIESCHER), terwille van de overzichtelijkheid afzonderlijk besproken.

G. MIESCHER (1946-1957), die veel over de door hem benoemde leukoclastische microbiden, die identiek met de hemorrhagische vorm van a.(v.)a.c.s. zijn, heeft geschreven, beschouwde de bij dit ziektebeeld optredende huidrupties voornamelijk als hematogene, vanuit een bacterieel focus voortkomende, allergische strooireacties van de kant van de huid. RUITER (1948) onderschreef deze opvatting en kwam later op grond van systematisch verrichte klinische observaties tot de conclusie, dat deze zienswijze waarschijnlijk ook op de andere klinische varianten van a.(v.)a.c.s. van toepassing is. Bij zijn onderzoek besteedde hij in het bijzonder aandacht aan de causale betekenis van lokale infecten en aan bacteriologische en serologische bevindingen (AST). Ook STORCK (1951-1955), P. MIESCHER en medewerkers (1956-1957), GOUGEROT en DUPERRAT (1954), KRÜGER en WEISE (1959), WINKELMAN (1960), SPIER (1961), WEREIDE (1963) e.a. kenden bij de ontstaanswijze van a.(v.)a.c.s. aan gelokaliseerde bacteriële infecten een oorzakelijke betekenis toe.

Aan de hand van een eigen niet on aanzienlijk patiëntenaantal (21) wordt nagegaan of en in hoeverre *een verband tussen de huidrupties en gelokaliseerde infecten* kan worden aangetoond. De betekenis van het bacteriologisch onderzoek hierbij wordt nagegaan, terwijl ook aan de waardering van de serologische streptococconreacties aandacht wordt besteed. Tenslotte wordt het begrip „focal infect” en in het bijzonder nieuwere inzichten hieromtrent besproken.

Een verband tussen de cutane syndromen en een focaal infect c.q. een gelokaliseerde infectie trad in het bijzonder bij gevallen (12) van beperkte duur (1-3 maanden) aan de dag. Reeds uit de anamnese bleek in de meeste gevallen, dat een bacteriële infectie aan de huidverschijnselen vooraf was gegaan, terwijl bij een desbetreffend onderzoek steeds een infectiehaard kon worden aangetoond. Met name het tijdsverloop tussen het ontstaan der lokale infecties en het aan de dag treden der huidrupties t.w. ± 14 dagen, kan o.i. bij de waargenomen patiënten als argument ten gunste van een onderlinge samenhang worden aangevoerd. Bij 10 patiënten betrof het infecten van de hogere luchtwegen (faryngitis, tonsillitis etc.). Verder kwamen als zodanig in aanmerking een longinfect, een pyodermie en een urineweginfect, terwijl in een der gevallen tandwortelgranulomen een rol bleken te spelen. Onder de vanuit deze foci gekweekte microorganismen namen β -hemolytische streptococcon een voorname plaats in. In deze gevallen was de AST meestal duidelijk verhoogd, terwijl bij die gevallen, waarbij deze bepalingen bij herhaling konden worden verricht, tijdens het ziekteproces soms een verdere stijging gezien werd. Als

verdere microben konden in volgorde van frequentie staphylococcus aureus, pneumococcen, enterococcen en colibacillen worden geïsoleerd (vgl. tabel 1, blz. 94-95).

Nog is vermeldenswaard, dat bij twee patiënten dezer groep, na verwijdering van als focaal infect in aanmerking komende tonsillen, geen nieuwe huidverschijnselen (post of propter?) meer werden gezien. Bij een andere patiënt trad tijdens sanering van het gebit een exacerbatie van de huidruptie op. Dergelijke ervaringen, waarvan ook elders in de literatuur melding wordt gemaakt, worden wel als argumenten voor de oorzaakelijke rol der lokale infecten aangevoerd. Een soortgelijke betekenis heeft het opflikkeren der huidverschijnselen in aansluiting aan intracutane tests met bacteriële allergenen, hetgeen onder meer door STORCK werd beschreven en ook door ons werd gezien.

Bij een groep van 11 patiënten, bij wie het ziektebeloop, op een enkele uitzondering na, eveneens van beperkte duur was en *die na afsluiting van dit onderzoek nog door ons konden worden onderzocht*, werden uitkomsten vergelijkbaar met de bovengenoemde verkregen. De belangrijkste gegevens, die hierbij werden verzameld, zijn alsnog in dit proefschrift tabelarisch samengevat (zie tabel 3, blz. 104-105).

Minder duidelijk lagen de verhoudingen bij de gevallen (9 van de 21 patiënten), met uitgesproken chronisch beloop (van meerdere maanden tot jaren). Bij enkele patiënten konden weliswaar bacteriële haardinfecten worden aangetoond (chronische tonsillitis, dentale infecten) maar de sanering hiervan had geen duidelijke invloed op het verdere verloop. Bij verschillende dezer patiënten konden β -hemolytische streptococcen vanuit de keel worden gekweekt en waren de antistreptolysinetiters dikwijls, zij het dan ook matig, verhoogd (zie tabel 2, blz. 100-101). Deze bevindingen laten echter geen bindende conclusies toe. Wel was opmerkelijk, dat bij een dezer patiënten verhoogde antistreptolysinetiters werden gevonden, die een duidelijke stijging en daling toonden, parallel aan de exacerbaties en remissies der huidrupties. Men kan zich bij deze groep niet aan de indruk onttrekken, dat infectieuze processen op een of andere wijze bij het ontstaan der cutane syndromen een rol spelen of hebben gespeeld. Zo zou men bij deze gevallen aan een door bacteriële infecten geïnduceerde (secundaire) auto-immunisatie kunnen denken (zie ook blz. 165 van deze samenvatting).

Als afsluiting van de beschouwingen over de aetiologische rol van bacteriële infecten bij a.(v.)a.c.s. wordt een aantal publicaties uit de literatuur aangehaald en besproken betreffende huidrupties, die tot de arteriolitis-

groep kunnen worden gerekend en waarbij eveneens aan gelokaliseerde bacteriële ontstekingshaarden met betrekking tot de genese betekenis wordt toegekend.

Het vraagstuk van de invloed van *medicamenten* op het ontstaan van de huidverschijnselen is mede door de relatieve ontoereikendheid der beschikbare onderzoeksmethoden en de moeilijke interpretatie der hiermee verkregen gegevens, nog weinig duidelijk. Bij de eigen patiënten, voorzover deze een chronisch beloop toonden, was in geen enkel geval een overtuigende samenhang met medicamenten aantoonbaar. Wat de groep van gevallen betreft, waarbij het ziektebeloop van beperkte duur was en waarbij aan het optreden der huidverschijnselen een (meestal) acuut infect voorafgegaan was, viel het op, dat verschillende hiervoor met antibiotica of sulfapreparaten waren behandeld. Anderzijds werd door andere tot deze groep behorende patiënten, welke klinisch en histologisch volkomen identieke beelden toonden, ieder voorafgaand gebruik van medicamenten ontkend. G. MIESCHER meent, dat het histologisch substraat der vaatveranderingen, zoals deze bij a.(v.)a.c.s. worden gezien, mede door het effect van bacteriën of bacteriële produkten wordt bepaald. Hij ziet de rol van antibiotica en chemotherapeutica bij het tot stand komen van dergelijke vaatlaesies dan ook als die van „agents provocateurs”, die in staat zijn infectiehaarden te activeren. Dit neemt niet weg, dat wij in één door ons gezien geval als oorzaak der vasculaire veranderingen een „zuivere” medicamenteuze overgevoeligheid (barbituurzuurverbinding) hebben menen aan te moeten nemen. Dit in tegenstelling tot het feit, dat G. MIESCHER, STORCK en P. MIESCHER menen dat „zuiver” medicamenteuze allergische (vaat)reacties afwijkende histologische beelden tonen en wel in die zin, dat deze meer door mononucleaire perivasculaire reacties worden gekenmerkt. In hoeverre laatstgenoemde veronderstelling op waarheid berust is op het ogenblik onzeker, daar een systematisch onderzoek dienaangaande tot nu toe niet plaats heeft gevonden.

Het is vooral in de wat oudere literatuur over purpura Henoch-Schoenlein (= hemorragisch type van a.(v.)a.c.s.), dat sommige auteurs aandacht schenken aan *voedingsmiddelen* als mogelijke oorzaak bij de ontstaanswijze van het syndroom. De opvattingen van GAIRDNER (1948) en ACKROYD (1953) staan hier tegenover elkaar. Bij de eigen patiënten (21 + 11) werden anamnestic geen aanwijzingen gevonden voor een mogelijke oorzakelijke rol van voedingsmiddelen. Cutane en intracutane tests met nutritieve allergenen, die in een deel der gevallen werden verricht, gaven steeds negatieve uitkomsten.

Wat de *pathogenese* betreft wordt, zoals reeds eerder is opgemerkt, door vele auteurs een allergisch of verwant ontstaansmechanisme aangenomen en worden de huidverschijnselen wel als allergische strooireacties van de kant van de huid op herhaalde hematogene uitzaaiingen van bacteriën of bacteriële produkten vanuit focale infectiehaarden opgevat. G. MIESCHER (1946) is van mening, dat het episodisch verloop van de erupties, het „hyperergisch temperament” der efflorescenties en het feit, dat het nimmer is gelukt microörganismen in de laesies aan te tonen, voor processen van allergische aard pleiten. Vermeldenswaard is het niet zo zelden geziene optreden van vluchtige urticariële erupties tijdens het beloop der cutane syndromen. Tenslotte zou het tijdsinterval ($\pm 10-14$ dagen), dat tussen het ontstaan van het gelokaliseerde infect en het optreden der huidverschijnselen wordt waargenomen, op een sensibiliseringsproces kunnen wijzen (RUITER).

In verband met een allergische genese van a.(v.)a.c.s. wordt ook de aard der histologische veranderingen, die bij de vaatlaesies worden aangetroffen, nog eens onder ogen gezien. Het karakter hiervan (o.m. fibrinoïde veranderingen en ontsteking) is een tijdlang als kenmerkend voor een uiting van allergie beschouwd. Dit standpunt wordt thans niet meer gehuldigd, hoewel het opvalt, dat soortgelijke beelden relatief dikwijls bij bepaalde allergische weefselreacties worden gezien.

De vraag of men bij de genese der vaatlaesies, welke bij a.(v.)a.c.s. worden aangetroffen, ook van allergie in engere zin d.w.z. van weefselreacties op grond van een antigeen-antilichaamreactie kan spreken, kan tot nu toe nog niet geheel bevredigend worden beantwoord. Als steun voor deze opvatting hebben een aantal auteurs gebruik gemaakt van intracutane tests met bacteriële allergenen (G. MIESCHER 1946, STORCK 1951, e.a.). STORCK zag in een aanzienlijk aantal gevallen van „leukoclastische microbiden”, die met het hemorragisch type van a.(v.)a.c.s. gelijk te stellen zijn, bij intracutane inspuitingen met bacteriefiltraten of (auto)vaccins na 24 uur positieve, soms hemorragische reacties, die niet zelden min of meer specifiek aan één of enkele bepaalde microörganismen gebonden waren. Storck hechtte voor de specificiteit van de reactie ook betekenis aan de al dan niet aanwezigheid van een hemorragische component. Soortgelijke waarnemingen deden P. MIESCHER, REYMOND en RITTER (1956) en P. MIESCHER (1957). Deze zagen soms exacerbaties of recidieven optreden in aansluiting aan deze huidtests. Bij controlepersonen werden door hen ook betrekkelijk veel positieve reacties gezien, maar de intensiteit hiervan zou geringer zijn.

De uitkomsten van huidtests met bacteriële allergenen bij onze eigen patiënten lieten veel minder positieve conclusies toe. Een duidelijke correlatie tussen (sterk) positieve huidreacties op vaccins en/of bacteriefiltraten en de bij de betreffende patiënt geïsoleerde microben was geenszins regel. Anderzijds werden soms duidelijke (late) reacties gezien op microörganismen, die bij de patiënt zelf niet waren gekweekt. Ook bij de controle-vloeistoffen werden niet zo zelden late, soms zwak hemorragische reacties gezien. Opmerkelijk waren de bevindingen bij een in hoofdstuk IV als een afzonderlijke variant van a.(v.)a.c.s. beschreven patiënt, waarbij zowel met een autovaccin als met een filtraat van een uit de keel gekweekte staphylococcus aureus, na 24 uur positieve licht hemorragische huidreacties werden gezien, welke bij histologisch onderzoek bovendien alle kenmerken van a.(v.)a.c.s. toonden. Merkwaardig was, dat eenzelfde macroscopisch en microscopisch reactiebeeld ook na injectie van de een kleine hoeveelheid carbol bevattende controlevloeistof werd gezien, hetgeen waarschijnlijk aan een verhoogde reactietoestand van de huid bij de betreffende patiënt moet worden toegeschreven. Hieruit volgt, dat bij de waardering van huidtests bij a.(v.)a.c.s. met een niet-specifiek verhoogd reactievermogen rekening moet worden gehouden.

P. MIESCHER (1957) meent bij een aantal patiënten lijdende aan leukoclastische microbiden (= het hemorragisch type van a.(v.)a.c.s. = purpura Henoch-Schoenlein) een veronderstelde bacteriële allergie door middel van vitale gewassen patiënten-leukocyten op normergisch reagerende personen met behulp van een Prausnitz-Küstnertechniek te hebben kunnen overbrengen. Hij huldigt dan ook, mede op grond van de late reacties bij de betreffende patiënten op intracutane tests met bacterievaccins c.q. filtraten, de opvatting, dat het bij deze gevallen om een allergie van het delayed type gaat. De bij dit type niet passende histologische beelden meent hij te kunnen verklaren door toxische bijwerkingen van de in het spel zijnde (bacteriële) antigenen. SPIER e.a. zien daarentegen in het histologisch substraat der vaatlaesies bij a.(v.)a.c.s. veeleer een klinisch analogon van het fenomeen van Arthus, terwijl G. MIESCHER een tussenstandpunt inneemt en meent, dat deze allergische vasculitiden van de kleine huidvaten een uiting zijn van een zekere reactievorm, welke op het ogenblik nog niet met een bepaald allergisch reactietype kan worden vereenzelvigd.

Aan de hand van 5 der in dit proefschrift vermelde gevallen werd een passieve overbrenging der bij deze patiënten veronderstelde allergische status volgens de techniek van Miescher verricht. De uitkomsten van deze „transfers” bleken moeilijk te beoordelen te zijn en maakten het niet

mogelijk tot bepaalde conclusies te komen. Hierbij trad aan de dag, dat bij de door Miescher toegepaste techniek met verschillende foutmogelijkheden rekening moest worden gehouden.

Bij de vraagstelling in hoeverre aan a.(v.)a.c.s. immunologische processen ten grondslag liggen werd ook het serologisch onderzoek betrokken. Bij vrijwel alle patiënten werd het bloedeiwitspectrum (papierelektroforese) meerdere keren bepaald. Vooral bij de nodulair-hemorragische en polymorf-nodulaire typen van a.(v.)a.c.s. werd een matige tot duidelijke verhoging van het γ -globuline gezien, hoewel deze waarden nimmer de hoogte van die, welke bij purpura hyperglobulinemica (Waldenström) worden gevonden, bereikten. De α_2 - en β -fracties waren bij de meeste patiënten eveneens matig verhoogd. De toename van de β - en γ -fracties van het eiwitspectrum zou als argument ten gunste van een allergie in engere zin d.w.z. op grond van een immunologische reactie kunnen worden aangevoerd.

JANSZ (1960) vond bij 7 van de in dit proefschrift vermelde patiënten met a.(v.)a.c.s. door middel van een Schultz-Dale-techniek en de Coombs consumption test genuïne antilichamen tegen leukocyten en thrombocyten. Hij zag deze in het bijzonder bij heftig verlopende of chronische gevallen doch gelooft niet, dat zij direct bij het ziekteproces zijn betrokken. Het vermoeden bestaat, dat zij als het gevolg van een secundaire auto-immunisatie opgetreden zijn. JANSZ en RUITER (persoonlijke mededeling) vermochten bovendien bij verschillende patiënten aan leukocyten en thrombocyten adsorbeerbare γ -globulinen aan te tonen, welke in sera van normale personen niet voorkomen. De mogelijkheid, dat het hier ook om tegen leukocyten en thrombocyten gerichte antilichamen zou gaan, kwam niet in aanmerking. De genoemde auteurs overwogen of niettemin aan deze γ -globulinen antilichaamactiviteit (cytofiele antilichamen?) kan worden toegekend doch het was hun tot nu toe niet mogelijk deze hypothese aanvaardbaar te maken.

Als afsluiting van de vraag in hoeverre immunologische processen bij het ontstaan van a.(v.)a.c.s. een rol spelen zij nog vermeld, dat sommige auteurs vrij positief in hun opvatting zijn, dat bij a.(v.)a.c.s. een auto-immuunmechanisme in het spel is. Zo geloven ISRAEL, MATHÉ en BERNARD (1956) bij patiënten met purpura Henoch-Schoenlein anti-endotheliale auto-antilichamen te hebben aangetoond. STEFFEN (1956) meent auto-antilichamen met affiniteit tot vaatbindweefsel te hebben gevonden. Deze onderzoeken wachten nog op nadere bevestiging.

Naast oorzakelijke factoren van zuiver immunologische aard zal men zich

ook af moeten vragen in hoeverre een mechanisme in de zin van het Shwartzman-fenomeen voor de vaatveranderingen bij a.(v.)a.c.s. verantwoordelijk kan worden gesteld. Het wordt weinig waarschijnlijk geacht, dat de huidverschijnselen, die bij de arteriolitisgroep worden gezien, uitsluitend aan de hand van dit fenomeen zouden kunnen worden verklaard. Wel lijkt het denkbaar, dat in het bijzonder bij het hemorragische type dit fenomeen bij de genese der vasculaire laesies mede van betekenis kan zijn. In dit verband wordt naar de mogelijkheid verwezen, dat een Shwartzman-fenomeen tot stand kan komen op basis van een antigeen-antilichaam-reactie (BLACK-SCHAFER en MILAM 1950, STETSON 1955).

Als laatste wordt de aandacht gevestigd op de rol van „lokaliserende” factoren bij het tot stand komen der huidlaesies bij a.(v.)a.c.s. Dat hemodynamische verhoudingen hierbij waarschijnlijk van betekenis zijn, kan onder meer worden afgeleid uit de bevinding, dat bij histologisch onderzoek van seriecoupes dikwijls de duidelijkste veranderingen ter hoogte van de vertakkingen der cutane vaatjes werden gezien. De omstandigheid, dat de efflorescenties in de eerste plaats aan de onderbenen optreden, vindt allicht zijn verklaring in het feit, dat deze delen in het bijzonder aan onregelmatigheden in de bloedstroom zijn blootgesteld. Bij het onderzoek der waargenomen patiënten bleek verder, dat prikkels van verschillende aard tot het ontstaan van huidlaesies aanleiding kunnen geven: druk (knellende kousebanden en andere kledingstukken); krabben, chemische prikkels (b.v. sporen fenol bevattende controlevloeistoffen, zoals vermeld bij het onderzoek met intracutane tests) enz.

In het laatste *hoofdstuk (VII)* wordt aandacht gewijd aan de histomorfogenese van het vasculaire fibrinoïd bij a.(v.)a.c.s. Er wordt een korte uiteenzetting gegeven van de door RUITER (1962) verrichte onderzoekingen naar de aard van dit fibrinoïd. Hierbij bleek onder meer, dat de proteïne-component van het fibrinoïde materiaal, dat in de vaatwand en directe omgeving wordt afgezet, voor een belangrijk deel uit fibrine bestaat. De zog. fibrinoïde zwelling van het collageen, zoals deze in hematoxyline-eosine coupes gezien wordt, bleek te berusten op een „coating” met fibrine van „pathologische” argentofiele bindweefselvezels, die door opsplitsing van het perivasculaire collageen tot stand waren gekomen.

Daarnaast werd fibrine ook bandvormig subendotheliaal en als „klompjes” in de vaatwand aangetroffen („solid fibrin”). De aanwezigheid van dit fibrine, tezamen met de gedesintegreerde ontstekingsinfiltraten, suggereerde beelden, welke op die van fibrinoïde necrose geleken. Het onder-

zoek bracht echter aan het licht, dat de vaatwand als regel slechts weinig weefselbeschadiging toont, zodat in de meeste gevallen een restitutio ad integrum kan worden verwacht.

Mede in verband met de genese van het vaatwandfibrinoid wordt tevens de aandacht gevestigd op het voorkomen van een merkwaardige bloedplasmafractie, die bij het merendeel der patiënten met a.(v.)a.c.s. kon worden aangetoond (RUITER). Deze staat bekend als H.P.F. (heparin-precipitable-fraction) en wordt ook bij enkele andere ziektebeelden aangetroffen. Het betreft hier waarschijnlijk een polymeer van fibrinogeen, welke uit gehepariniseerd bloedplasma bij 4° neerslaat om bij kamertemperatuur weer in oplossing te gaan. Deze plasmafractie is waarschijnlijk nauw verwant met andere ongewone fibrinogenen, waarvan verschillende een duidelijke tendens hebben zich af te zetten tegen daartoe geëigende substraten (vgl. profibrine van Apitz). Met het doel om na te gaan of en in hoeverre H.P.F. bij de genese van het vasculaire fibrinoïd een rol speelt, werd een semi-kwantitatieve methode ontwikkeld, met behulp waarvan de H.P.F.-spiegel in het bloed bij de patiënten nader kon worden bepaald. Hieruit bleek onder meer, dat de waarden van het H.P.F. in het plasma in het verloop der erupties daalden en stegen parallel aan remissies en exacerbaties. Ook verdween na toediening van corticosteroïden deze fractie binnen enkele dagen uit het bloed.

Teneinde een inzicht te verkrijgen omtrent de mogelijke betekenis van H.P.F. bij de genese van de fibrinoïde veranderingen werden bij 15 patiënten in het begin van de eruptie of bij een exacerbatie de H.P.F.-waarden in het bloed bepaald en gelijktijdig een biopsie verricht, waarbij de hoeveelheid fibrinoid microscopisch werd geschat. Bij 13 van de 15 gevallen bleek een ruwe correlatie te bestaan tussen de mate van vasculair fibrinoïd en de H.P.F.-spiegel in het bloed. De twee gevallen, waarbij geen overeenstemming scheen te bestaan, behoorden tot het hemorragisch type. Men mag echter aannemen, dat bij de omzetting van fibrinogeen (of mogelijke derivaten hiervan) in fibrine en bij de afzetting van dit fibrine als fibrinoïd in de vaatwand, verschillende factoren een rol zullen spelen. Gewezen wordt op de onderzoeken van GITLIN en CRAIG (1957) over kunstmatige stolsels, waarvan de fysische eigenschappen en de kleuringen met diverse technieken sterk uiteenliepen, al naarmate de stolling zich in een verschillend „milieu” voltrok. Ook moet een verhoogde doorgeankelijkheid van de vaatwand worden aangenomen, daar H.P.F. eveneens voorkomt bij aandoeningen, waarbij geen vasculair fibrinoïd wordt gezien. Voor een verhoging der vaatpermeabiliteit bij a.(v.)a.c.s. zouden onder

meer veranderingen in de endotheelbekleding der kleine vaten en in de subendotheliale basale membraan, welke laatste deel uitmaakt van het „pathologische”, perivasculaire argentofiele netwerk, verantwoordelijk kunnen worden gesteld.

Hoewel de resultaten van deze experimenten nog geen bindende conclusies toelaten, kunnen zij mogelijk als basis voor verdere onderzoeken dienen.

SUMMARY

RUITER introduced the term „*arteriolitis (vasculitis) „allergica” cutis superficialis*” (a.(v.)a.c.s.) with reference to a group of variable and polymorphous skin eruptions, which, using the typical microscopic vascular lesions as a common denominator, can be grouped under a single heading. On the basis of this concept, it was possible to draw up a number of common clinical and clinico-morphological characteristics of the polymorphous cutaneous syndromes in question, permitting to study them from a single point of view. In the course of the investigations it was found that the skin eruptions under this heading were pathogenetically closely related and should be regarded as primary angiitides of the skin.

Chapter I discusses the histopathological characteristics of a.(v.)a.c.s., which constituted the basis of the clinical concept. The microscopic features are characterized by abnormalities in the small superficial dermal vessels (especially in the arterioles but also in the venules and capillaries), thus dominating the histopathological substrate. The affected vessels show endothelial swelling, more or less pronounced fibrinoid changes of the vascular wall and immediately adjacent parts, and inflammatory infiltrates both in the vascular wall proper and in the adjacent connective tissue; the infiltrates consist predominantly of polymorphonuclear leucocytes, with, as a rule, a few eosinophils. A conspicuous feature of these infiltrates is that they frequently show distinct nuclear disintegration. These vascular changes all have a mainly exudative character, and are as a rule of the same age. The latter is in contrast with the vascular lesions found in the cutaneous type of periarteritis nodosa, in which both exudative and granulomatous reparative processes are seen side by side.

The vascular alterations are most pronounced in the stratum subpapillare and reticulare. Towards the deeper layers of the dermis the number of affected vessels decreases and so does the extent of the changes.

The question whether in general pathology analogous vascular changes are found is discussed. Special attention is paid to ZEEK's group of necrotizing angiitides, the representatives of which are characterized by fibrinoid- and inflammatory changes in the vascular wall. The principal representatives of the latter group, i.e. periarteritis nodosa, including its so-called cutaneous type and Zeek's hypersensitivity angiitis, are discussed in detail.

Mention is made of various points of similarity and difference between the individual vascular lesions in these largely generalized vascular diseases and those encountered in a.(v.)a.c.s.

Chapter II deals with the clinical aspects of arteriolitis (vasculitis) „allergica” cutis superficialis. Clinically these skin eruptions appeared to have characteristics in common too. A striking feature is their clinical course characterized by remissions and exacerbations. A clear symmetrical distribution of the efflorescences is observed, with, as sites of predilection, the proximal and distal parts of the legs and, to a lesser degree, the upper limbs and trunk. The individual efflorescences, too, show a number of common characteristics, viz.: a) a tendency towards cutaneous haemorrhage; b) the existence of transient or more persistent inflammatory symptoms; c) the presence of an urticarial component. Within the group under discussion, RUITER identified a number of more or less regularly occurring combinations of skin efflorescences which he regarded as clinical variants of a.(v.)a.c.s. He distinguished: a) a haemorrhagic or maculo-haemorrhagic type (including, among others, Henoch-Schoenlein purpura); b) a polymorphous-nodular type (closely related to Gougerot's „maladie trisymptomatique”); c) a papulo-necrotic type and d) a nodular-haemorrhagic variant. Transitional forms occur, but a knowledge of these variants nevertheless considerably facilitates the diagnosis of a.(v.)a.c.s. Subsequently the various clinical variants are defined.

Apart from the characteristic efflorescences, additional skin changes are not uncommon in most variants. They are, however, of only secondary significance both diagnostically and in the characterization of the various types. They include vesiculae, (sometimes haemorrhagic) bullae, pustules and occasionally superficial ulcers (usually on the lower one-third of the leg).

In 21 carefully examined patients with a.(v.)a.c.s., the cutaneous pictures were analyzed. It was generally not difficult to bring the skin eruptions observed under the heading of one of the above-mentioned clinical variants. The histopathology of the lesions was characteristic in all cases.

In addition, a number of further clinical symptoms are mentioned. Although in the majority of cases the process appeared to be confined to the skin, transient swelling of the joints was not uncommon (it occurred in 9 out of the 21 cases described in detail). A few patients reported abdominal pain, which in one case was associated with haematemesis and melaena. Urinary changes were observed in a few (3) cases (microscopic or macroscopic evidence of haematuria). The latter symptoms were

exclusively found in cases of the (maculo)-haemorrhagic and nodular-haemorrhagic type. The general condition of the patients with a.(v.)a.c.s. was as a rule good. Pyrexia was seldom seen; the ESR generally showed a slight to moderate increase; the blood count showed no distinct abnormalities.

The results of internal examination and laboratory findings are reported, as are the results of investigations for focal infections.

In *chapter III* it is shown that, besides hitherto unclassifiable skin eruptions which on the basis of the criteria drawn up for a.(v.)a.c.s. appeared to belong to this group, a number of skin affections already known in the literature can also be brought under this heading. This chapter reviews in particular these latter skin eruptions. Here, too, variable and polymorphous skin pictures are found, which means that the definition of these pictures is unsatisfactory from a dermatological point of view. At the same time it is doubtful whether they should be regarded as separate entities.

So-called Henoch-Schoenlein purpura is identical with the haemorrhagic or maculo-haemorrhagic type of a.(v.)a.c.s. In the cases occurring in the literature under this name, the histopathology of the skin changes is usually mentioned only incidentally (GAIRDNER (1948); NORKIN and WIENER (1960)). Attention is drawn to publications reporting on pathological-anatomical changes in the internal organs (gastrointestinal tract, kidneys, lungs, heart and CNS). So far as could be established, a few of these publications disclosed points of similarity between the vascular changes in the organs examined and those in the skin.

MIESCHER's so-called leucoclastic microbids largely correspond with Henoch-Schoenlein purpura and consequently are also closely related to the haemorrhagic or maculo-haemorrhagic variants of a.(v.)a.c.s. In the publications of this author the emphasis is on the histopathological substrate of the skin lesions, which reveals vascular changes similar to those of a.(v.)a.c.s., whereas the clinical cutaneous changes receive little attention.

It appears that the so-called „maladie trisymptomatique” („allergides nodulaires dermiques”) can also be included in the a.(v.)a.c.s. group. GOUGEROT, whose initial concept was based on an altogether not entirely convincing analysis of the skin features observed by him, in one of his later publications stressed (jointly with DUPERRAT 1954) the diagnostic importance of the microscopic vascular changes. The condition shows considerable similarity to the polymorphous-nodular type of a.(v.)a.c.s.

Finally, Finkelstein's acute haemorrhagic oedema of children may, on the basis of its clinical aspects and microscopic features (POSTMA and DEELMAN 1954), be considered an (admittedly unusual) haemorrhagic variant of a.(v.)a.c.s.

In *chapter IV* a number of poorly understood skin affections is discussed, which can be identified as forms of cutaneous angiitis on the basis of the criteria drawn up for a.(v.)a.c.s. This category is found to include some forms of parapsoriasis guttata acuta also called Mucha-Habermann disease (KRÜGER and WEISE 1959) and such ill-defined syndromes as dermatitis nodularis necrotica (BINKLEY 1957; ORBANEJA and PUCHOL 1960). The so-called Lucio phenomenon seen in diffuse lepromatous leprosy, too, appears to be due to a form of a.(v.)a.c.s. occurring in association with the specific cutaneous lepromatous changes. The chapter concludes with a discussion of an unusual eruption (RUITER and BRANDSMA 1948) consisting of disseminated red spots with an urticarial centre and displaying a network of teleangiectases, which in histological examination was revealed to be a probably highly exceptional variant of a.(v.)a.c.s.

Chapter V discusses the differential diagnosis. With regard to the haemorrhagic type of a.(v.)a.c.s., the group of purpuric pigmentary eruptions must be considered. These cutaneous conditions are based on alterations of the capillaries and small vessels of the skin, which give rise to erythrodiapedesis. The skin changes are in most cases confined to the distal part of the legs. This group, the representatives of which can be distinguished without too much difficulty from the skin eruptions summarized under the heading a.(v.)a.c.s., includes: a) angiodermite purpurique et pigmentée; b) Schamberg's disease; c) Majocchi's purpura annularis teleangiectodes; d) Gougerot-Blum's dermatite lichenoide purpurique et pigmentée, and e) eczematid-like purpura. All representatives of this group are characterized by a slowly progressing chronic course (purpura pigmentosa chronica, LEVER 1961). The individual lesions are in most cases confined to the distal part of the legs. There is an inconspicuous cellular infiltrate round the small cutaneous vessels mainly consisting of lymphocytes.

More important are the (vascular) purpura which can occur in dysproteinemia and paraproteinemia, and more particularly in Waldenström's hyperglobulinemic purpura and cryoglobulinemic purpura. Both forms of purpura can show some clinical similarity to the lesions in the haemorrhagic type of a.(v.)a.c.s. The purpuric elements, however, are generally

smaller, although exceptionally cases of cryoglobulinemic purpura may show larger haemorrhagic lesions, in which ulcers sometimes develop. The inflammatory component in these forms of purpura is as a rule inconsiderable. Histopathological examination and serum protein determination enable as a rule the correct diagnosis. So far as it has been studied, the perivascular inflammatory infiltrate in hyperglobulinemic purpura seems to be of rather mixed composition and more limited in extent; fibrinoid vascular wall changes have not so far been described in these cases. As to cryoglobulinemic purpura, several authors (NÖDL 1960; RUTTER 1961 and others) have pointed out the occurrence of protein precipitates in the lumina of the small cutaneous vessels. Hyalinoid thickening of the vascular wall has also been observed.

In the patients described in this thesis a pertinent study disclosed no pathological serum proteins, with one exception, in which a moderate degree of cryoglobulinemia was found. The γ -globulin fraction as a rule showed a slight to moderate increase, while the total protein value was not appreciably increased.

The next point of discussion concerns the differential diagnosis from skin changes occurring in generalized necrotizing angiitis. This does not generally offer great difficulties, because the subjects are as a rule severely ill patients, while at the same time also vascular changes in the internal organs are present. This is in contrast with a.(v.)a.c.s. in which, apart from the renal or gastrointestinal haemorrhages in the haemorrhagic types, internal changes are hardly prominent and as a rule absent. When cutaneous changes occur in the visceral forms of necrotizing angiitis, the underlying vascular lesions, unlike those in a.(v.)a.c.s., are generally localized deep in the dermis and/or the subcutis. Subcutaneous nodes, haemorrhagic infiltrates and scattered superficial haemorrhagic ulcers are the principal skin changes, sometimes with concomitant eruptions of the type seen in a.(v.)a.c.s. A more detailed description is given of the skin changes in periarteritis nodosa, Zeek's hypersensitivity angiitis, Churg and Strauss' allergic granulomatosis and Wegener's granulomatosis. Neither does the differential diagnosis from the cutaneous type of periarteritis nodosa provide difficulties: the cutaneous-subcutaneous infiltrates and nodes and ulcers which are seen here, are not found in a.(v.)a.c.s. Histological examination reveals affection of the medium-size arteries of the muscular type in the subcutis and at the cutaneous-subcutaneous border; the affected vessels show changes as described by Kussmaul and Maier.

Finally, mention is made of the features of papulo-necrotic tuberculids,

which clinically may to some extent resemble those of the papulo-necrotic type of a.(v.)a.c.s.

In chapter VI the aetiology and pathogenesis – which should be considered identical in all clinical variants (RUITER, G. MIESCHER) – are for the sake of convenience separately discussed.

G. MIESCHER (1946–1957), who published a number of papers on what he called leucoclastic microbids (= the haemorrhagic type of a.(v.)a.c.s.), regarded the skin eruptions which occurred in these cases as haematogenous dissemination reactions in the skin, of an allergic nature, in the presence of infectious foci. RUITER (1948) corroborated this view and, on the basis of subsequent systematic clinical observations, consequently came to the conclusion that this view also applies to most instances of other clinical variants of a.(v.)a.c.s. In his observations he paid special attention to the significance of focal infects and bacteriological and serological findings (A.S.T.). STORCK (1951–1955), P. MIESCHER et al. (1956–1957), GOUGEROT and DUPERRAT (1954), KRÜGER and WEISE (1959), WINKELMAN (1960), SPIER (1961), WEREIDE (1963) and others also attached causal importance to localized bacterial infections in the pathogenesis of a.(v.)a.c.s.

On the basis of a not inconsiderable number of personal observations (21 patients) an attempt to establish a correlation between the skin eruptions and localized infections is made. The significance in a.(v.)a.c.s. of bacteriological findings is considered, and an evaluation is given of the serological streptococcal reactions. In addition, the concept „focal infection” is discussed with special reference to modern views.

A correlation between the cutaneous syndroms and a focal infect or localized infection emerged in particular in cases (12) of limited duration (1–3 months). In the majority of patients history-taking sufficed to disclose that a bacterial infection had preceded the skin symptoms. Physical examination revealed an infectious focus as a rule. In the cases observed, the customary interval between the manifestation of local infection and the appearance of the skin eruptions (about 14 days) can be used as an argument in favour of an interrelation. Ten patients suffered, or had previously suffered, from upper respiratory infections (pharyngitis, tonsillitis, etc.). In other patients a pulmonary infection, pyoderma and urinary infection had to be considered as a causative factor in the origin of the cutaneous eruptions. In one case, granulomas of the dental roots proved to play a role.

Among the micro-organisms cultured from these foci, β -haemolytic streptococci were prominent. In these cases the antistreptolysin titre (AST)

usually was clearly elevated. Occasionally a further rise during the disease could be observed in cases in which the titres were repeatedly determined. Further micro-organisms isolated were, in order of frequency, *Staph. pyogenes aureus*, pneumococci, enterococci and coli bacilli (see table 1, page 94–95).

In two patients of this group, no new skin changes occurred after tonsillectomy (post or proper?). In another patient, exacerbation of the skin eruptions occurred in connection with dental extraction (granulomas!). Experiences of this type, which have also been reported in the literature, have been used as arguments in favour of the etiological importance of focal infections. The last-mentioned observation could be compared with the flare-up of skin changes after intracutaneous tests with bacterial allergens; this has been described by e.g. STORCK, and we have also personally observed it.

In a group of 11 cases, almost all of limited duration and *examined after completion of this study*, findings similar to those mentioned above were obtained. The principal findings obtained in these cases have been tabulated (see table 3, page 104–105).

The evaluation of the findings in the 9 patients with a distinct chronic course (from several months to years) was less obvious. While bacterial focal infections were demonstrated in a few patients (chronic tonsillitis, dental infections), the clearing up of these infects had no appreciable influence on the further course of the disease. In some cases, β -haemolytic streptococci were cultured from the throat, and serum AST's were relatively often, if only moderately, increased (see table 2, page 100–101). These findings warrant no definite conclusions, however. Yet it was noteworthy that one of these patients showed increased antistreptolysin titres, which rose and fell parallel to exacerbations and remissions of the skin changes. Though definite arguments are few, it may therefore be possible that infectious processes in one way or another may still have played a role in the pathogenesis of the cutaneous syndromes in this group. In these cases one might consider the possibility of a (secondary) auto-immunization induced by bacterial infections (see page 178 of this summary).

Finally the considerations of the etiological significance of bacterial infections in a.(v.)a.c.s. are concluded by references to, and discussions of a number of reports in the literature on skin eruptions that are considered to belong to the arteriolitis group, in which localized bacterial infectious foci were regarded to have played a role in the pathogenesis.

The question of the influence of *drugs* on the pathogenesis of the skin

changes is still obscure, owing to the relative inadequacy of the available methods of investigation and the difficulty of interpreting the findings obtained by these methods. In such of our patients as showed a chronic course, no conclusive evidence of a relation with drugs was obtained. In the cases of limited duration in which the skin symptoms had been preceded by an (usually) acute infection, it is noteworthy that several of these patients had previously been treated with antibiotics or sulpha drugs. On the other hand, other patients in this group, showing completely identical clinical and histological features, categorically denied any previous use of drugs. G. MIESCHER believes that the histological substrate of vascular changes as seen in a.(v.)a.c.s. is determined by the effect of bacteria or bacterial products. He is of opinion that, as to the genesis of such vascular lesions, antibiotics and chemotherapeutics play the role of „agents provocateurs”, capable of activating foci of infection. Yet in one of our personal cases we had to assume a „pure” hypersensitivity to drugs as a cause of the vascular changes (to barbiturates). This is in contrast with the fact that, according to G. MIESCHER, STORCK and P. MIESCHER, (vascular) reactions based on „pure” drug allergy show different histological features in that they are more characterized by mononuclear perivascular reactions. The plausibility of the latter contention is uncertain because no systematic study has so far been made of this question.

Particularly in the less recent literature on purpura Henoch-Schoenlein (= haemorrhagic type of a.(v.)a.c.s.), some authors mention *foodstuffs* as a possible cause of this syndrome. In this connection, opposite points of view are taken by GAIRDNER (1948) and ACKROYD (1953). In our personal observations (32 cases), there were no anamnestic indications of a possible causative role of foods; cutaneous and intracutaneous tests with nutritive allergens were carried out in a number of these cases, always with negative results.

It has been pointed out with regard to the *pathogenesis* that many authors assume an allergic or related mechanism, by interpreting the skin changes as disseminated allergic reactions of the skin to repeated haematogenous disseminations of bacteria or bacterial products from foci of infection, G. MIESCHER (1957) believed that the intermittent course of the eruption, the „hyperergic” temperament of the efflorescences and the fact that micro-organisms have never been demonstrated in the lesions, are all arguments in favour of an allergic nature of the process. In addition the not uncommon occurrence of transient urticarial eruptions in the course of the cuta-

neous syndromes can be mentioned. The interval (10–14 days) between the localized infection and the appearance of skin changes might indicate a process of sensitization (RITTER).

With regard to an allergic origin of a.(v.)a.c.s., the nature of the histological vascular changes might be brought up. Their character (e.g. fibrinoid changes and inflammation) has long been considered typical of a manifestation of allergy. This point of view is no longer maintained, although similar features are, indeed, frequently seen in association with certain allergic tissue reactions.

The question whether the pathogenesis of the vascular lesions found in a.(v.)a.c.s. involves an allergy in the more restricted sense (i.e. on the basis of an antigen-antibody reaction), has not so far been satisfactorily answered. To support this view, a number of authors have used intracutaneous tests with bacterial allergens (G. MIESCHER, STORCK et al.). In cases of „leucoclastic microbids”, Storck observed that intracutaneous injection of bacterial filtrates or (auto)vaccines was often followed after 24 hours by positive, sometimes haemorrhagic reactions; not infrequently these were more or less specifically linked to one or a few distinct micro-organisms. As to the specificity of the reaction Storck also attached significance to the absence or presence of a haemorrhagic component. Similar observations were made by P. MIESCHER, REYMOND and RITTER (1956) and by P. MIESCHER (1957). They sometimes saw exacerbations or relapses following these skin tests. In controls they also observed relatively many late reactions, but their intensity was believed to be less.

The results of skin tests with bacterial allergens in our own patients warranted much less positive conclusions. A distinct correlation between (highly) positive skin reactions to vaccines and/or bacterial filtrates and the micro-organisms isolated from the patient in question, was by no means the rule. On the other hand, there were sometimes clearly positive (late) reactions to micro-organisms which had not been cultured from the patient himself. Control fluids, too, not infrequently caused late, sometimes slightly haemorrhagic reactions. In this respect special mention should be made of the findings in one of our cases (described as a separate variant in chapter IV), in which an autovaccine of *Staph. pyogenes aureus* cultured from the patient's throat produced a positive slightly haemorrhagic skin reaction after 24 hours, which on histological examination showed all the characteristics of a.(v.)a.c.s. Surprisingly, an identical macroscopic and microscopic reaction was seen following injection of the control fluid (containing a small percentage of phenol as a disinfectant). These

findings are probably to be ascribed to increased reactivity of the skin in this patient. From this it may be concluded, that in evaluating cutaneous tests in patients with a.(v.)a.c.s., a non-specific hyperreactivity should be taken into consideration.

In a number of patients suffering from leucoclastic microbids (= haemorrhagic type of a.(v.)a.c.s. = Henoch-Schoenlein purpura), P. MIESCHER believes he succeeded in the passive transmission of a bacterial allergy to normergic subjects by means of the patients white blood cells. On account of the above-mentioned experiments and also in view of late reactions in these patients to intracutaneous tests with bacterial vaccines or filtrates, he comes to the conclusion that a delayed-type allergy is entailed in these cases. He explains the histological features (not compatible with this type) on the basis of toxic side effects of the (bacterial) antigens involved. It must be pointed out, however, that SPIER and others tend to regard the histological substrate of the vascular lesions in a.(v.)a.c.s. as a clinical analogue of the Arthus phenomenon, while G. MIESCHER advocates an intermediate point of view, considering the allergic vasculitides of the small skin vessels to be an expression of a certain reaction type which so far cannot be identified with any known allergic tissue reaction.

In 5 of the cases described in this thesis, a passive transfer of the patient's supposed allergic status was carried out by the Miescher technique. It proved difficult to evaluate the results of these transfers, and impossible to form definite conclusions. It was found that, using the technique described by Miescher, various sources of error must be taken into account.

In considering the extent to which immunological processes may be involved in a.(v.)a.c.s., the serum protein patterns (paperelectrophoresis) were determined several times in nearly all patients. Especially in the nodular-haemorrhagic and polymorphous-nodular types of a.(v.)a.c.s., a moderate to marked increase in γ -globulins was seen, although these values never attained the high level seen in Waldenström's hyperglobulinemic purpura. The α_2 - and β -fractions were in most cases also moderately increased. The increased β - and γ -fractions of the protein pattern might be in favour of an immunological defence mechanism.

JANSZ (1960), using the Schultz-Dale technique and the Coombs consumption test, found genuine antibodies against leucocytes and thrombocytes in 7 of our patients with a.(v.)a.c.s. He observed these antibodies especially in cases with a stormy or very chronic course, but does not believe them to be directly involved in the real pathological process. In his opinion these antibodies may be the result of a secondary auto-immunization. In

addition JANSZ and RUITER (personal communication) succeeded in demonstrating γ -globulins adsorbable to leucocytes and thrombocytes in several patients. These globulins do not occur in normal sera, but neither do they represent specific antibodies against leucocytes and thrombocytes. The authors raised the question whether antibody activity (cytophilic antibodies?) might none the less be attributed to these γ -globulins, but have so far been unable to corroborate this hypothesis.

To conclude the problem of immunology in the genesis of a.(v.)a.c.s., it is noteworthy that some authors are rather positive in their assertion that an auto-immune mechanism is involved in a.(v.)a.c.s. ISRAEL, MATHÉ and BERNARD (1956) believed they had demonstrated anti-endothelial auto-antibodies in patients with purpura Henoch-Schoenlein. STEFFEN (1956) believed he had found auto-antibodies with an affinity to vascular connective tissue. Their investigations still await corroboration.

Apart from causative factors of a purely immunological nature, a mechanism in the sense of the Schwartzman phenomenon must be taken into consideration as a possible cause of the vascular changes in a.(v.)a.c.s. It is considered hardly likely that the skin changes seen in the arteriolitis group might be explained exclusively on the basis of this phenomenon. It is conceivable, however, that this phenomenon plays an additional role in the pathogenesis of the vascular lesions in, particularly, the haemorrhagic type. In this respect it must be borne in mind that a Schwartzman phenomenon can occur on the basis of an antigen-antibody reaction (BLACK-SCHAFER and MILAM 1950; STETSON 1955).

Lastly, the role of „localizing” factors in the pathogenesis of the skin lesions in a.(v.)a.c.s. is emphasized. That haemodynamic conditions are of importance in this respect is indicated by the finding that histological examination of serial sections often discloses the most distinct changes at the ramifications of the cutaneous vessels. Also the observation that the limbs are sites of predilection for the cutaneous changes, might be explained on account of a greater risk of irregularities in the blood flow in these parts. Observation of the patients also showed that stimuli of varying nature can give rise to skin lesions, e.g. pressure (tight garters, clothes, etc.), scratching, chemical irritants (e.g. control fluid with traces of phenol as reported in our experiment with intracutaneous skin tests etc.).

The last *chapter (VII)* is devoted to the histomorphogenesis of the vascular lesions. A brief review is presented of the results of RUITER's study (1962) of the nature of the vascular fibrinoid in a.(v.)a.c.s. Among other things

he found that the protein component of the fibrinoid material deposited in the vascular wall and the adjacent tissues, largely consists of fibrin. The so-called fibrinoid swelling of the collagen as seen in haematoxylin-eosin sections, proved to be largely based on a coating with fibrin of „pathological” argentophilic collagen fibres, which resulted from a splitting up of adjacent collagen. In addition, fibrin was found as bands in subendothelial sites and as „lumps” in the vascular wall („solid” fibrin). The presence of this fibrin, together with the disintegrated inflammatory infiltrates, suggested a condition resembling fibrinoid necrosis. The study disclosed, however, that the vascular wall itself as a rule showed only slight tissue damage, so that *restitutio ad integrum* can be expected in the majority of cases.

In view of the origin of the vascular fibrinoid, attention is also called to a remarkable blood plasma fraction demonstrable in the majority of cases of a.(v.)a.c.s. (RUITER). This fraction is known as heparin-precipitable fraction (HPF), and is also found in a few other diseases. The fraction is probably a polymer of fibrinogen, which at 4° C. precipitates from heparinized blood plasma and re-dissolves at room temperature. It is probably closely related to other uncommon fibrinogens of which several show a tendency to attach themselves to suitable substrates (e.g. Apitz' profibrin). The question arose whether HPF might play a role in the formation of fibrinoid. In view of this, a semi-quantitative method was developed for determination of blood HPF levels in these patients. Among other things the method revealed that, in the course of eruptions, the plasma HPF values fell and rose parallel to remissions and exacerbations. The fraction disappeared from the blood within a few days of administration of corticosteroids.

As to the possible significance of HPF in the fibrinoid changes observed, we determined blood HPF values in 15 patients at the beginning of an eruption or during exacerbation, at the same time taking a biopsy specimen in which the amount of fibrinoid was microscopically assessed. In 13 of the 15 cases, a rough correlation was found between the degree of the vascular fibrinoid and the blood HPF concentration. The two cases in which no relation seemed to exist, belonged to the haemorrhagic type. It must be assumed however, that in the conversion of fibrinogen or a related protein into fibrin and in the deposition of this fibrin as fibrinoid in the vascular wall various factors are of importance.

Reference is made to the investigations of GITLIN and CRAIG (1957) with regard to artificial coagulates, of which the physical characteristics

and staining properties by various techniques varied widely according to the milieu in which they were formed. At the same time an increased permeability of the vascular wall must be assumed as HPF also occurs in conditions in which no vascular fibrinoid is seen. An increase in the permeability of the vascular wall might be ascribed to changes in the endothelial lining of the small vessels and in the subendothelial basal membrane which forms part of the „pathological” perivascular argentophilic network.

Although the data resulting from these experiments allow no binding conclusions, they may possibly provide a basis for further investigations.

LITERATUURLIJST

- ACKROYD, J. F.: Allergic purpura, including purpura, due to foods, drugs and infections. *Am. J. Med.* 14: 605 (1953).
- ALBERTINI, A. VON: Bedeutung der Allergielehre für die Pathologie. *Schweiz. Zeitschr. f. Allg. Path. und Bakt.* 17: 1 (1954).
- ALEXANDER, H. L. and EYERMANN, C. H.: Food allergy in Henoch's purpura. *A. M. A. Arch. Dermat. & Syph.* 16: 322 (1927).
- ALEXANDER, H. L. and EYERMANN, C. H.: Allergic purpura. *J.A.M.A.* 92: 2092 (1929).
- ALLEN, D. M., DIAMOND, L. K. and HOWELL, D. A.: Anaphylactoid purpura in children (Schönlein-Henoch syndrome). Review with a follow-up of the renal complications. *A.M.A. J. Dis. Child.* 99: 833 (1960).
- ALTSHULER, C. H. and ANGEVINE, D. M.: Histochemical studies on the pathogenesis of fibrinoid. *Am. J. of Path.* 25: 1061 (1949).
- APITZ, K.: Über Profibrin. II Die Bildung von Profibrin bei der Denaturierung des Fibrinogens. *Z. Ges. Exp. Med.* 102: 202 (1937).
- BARIÉTY, J., LAGRUE, G., SAFAR, M., HESSE, J. Cl. et MILLIEZ, P.: Le syndrome néphrotique des „purpuras rhumatoïdes“. *Semaine Hôp. Paris* 40: 1409 (1964).
- BARTELS, H. L. J. M.: Acuut haemorrhagisch oedeem. *Maandschr. voor Kinderge-neesk.* XIX: 467 (1951).
- BARTHELME, F. L.: Allergic purpura. *J. of Allergy* 1: 170 (1930).
- BEERMAN, H.: Erythema nodosum. A survey of some recent literature. *Am. J. Med. Sc.* 223: 433 (1952).
- BENDER, F. und GERLACH, U.: Zur Kenntnis der Purpura hyperglobulinaemica. *Hautarzt* 6: 456 (1955).
- BENNETT, C.W.: Clinical serology. (Thomas, Springfield Illinois, U.S.A. 1964, p. 136).
- BERTHOUD, E., FALLET, G. et SCHEIDEGGER, J. J.: Le purpura hyperglobulinémique de Waldenström. *Semaine Hôp. Paris* 32: 2135 (1956).
- BETT, D. C. G.: Gougerot's maladie trisymptomatique with cryoglobulinaemia. *Proc. Roy. Soc. Med.* 51: 325 (1958).
- BINKLEY, G. W.: Dermatitis nodularis necrotica. *A.M.A. Arch. Dermat.* 75: 387 (1957).
- BITTERSÖHL, R.: Zur Kenntnis nekrotischer Formen der Purpura Schoenlein-Henoch-Glanzmann. *Hautarzt* 12: 121 (1961).
- BLACK-SCHAFER, B., MILAM, J. W., BROCKMANN, D. D., COONRAD, E. V. and SILVERMAN, S. B.: Production of the Schwartzman phenomenon by a single-injection technic. *J. Exp. Med.* 91: 539 (1950).
- BLANK, H.: Why won't this woman's ulcers heal? *J.A.M.A.* 179: 451 (1962).
- BOX, C. R.: On complications of the specific fevers. *Lancet* 1: 1217 (1933).
- BOUISOUS, H., DUPONT, H. G. et REGNIER, C. L.: L'atteinte rénale au cours du syndrome de Schönlein-Henoch. Etude clinique: étude histologique par ponction biopsie du rein. *Arch. Franç. Pédiat.* 16: 890 (1959).
- BROWN, A.: Henoch-Schönlein purpura and acute nephritis, due to food allergy. *Glasgow Med. J.* 27: 84 (1946).
- BUREAU, Y. et LACROIX: Une observation du syndrome décrit par Gougerot sous le nom de maladie trisymptomatique (nodules dermiques, érythème polymorphe, purpura et ulcération). *Ann. et Bulletin de Dermat. et de Syph.* 473 (1945).
- BURCKHARDT, W.: Arznei Exantheme. In: *Handbuch der Haut- und Geschlechtskrankheiten*, J. Jadassohn *Ergänzungswerk* II/1 *Entzündliche Dermatosen*, p. 584 e.v. (Springer, Berlin 1962).

- BURKE, D. M. and JELLINEK, H. L.: Nearly fatal case of Schönlein-Henoch syndrome following insect bite. *Amer. J. Dis. Child.* 88: 772 (1954).
- BURNET, J.: *Bacillus coli* infection in children. *Internat. Clinic* 3: 198 (1923).
- CHOBOT, R.: Infectious factors in pediatric and adult allergy. *J.A.M.A.* 150: 1480 (1952).
- CHURG, J. and STRAUSS, L.: Allergic granulomatosis, allergic angitis and periarteritis nodosa. *Am. J. Path.* 27: 277 (1951).
- CLARK, W. C. and JACOBS, E.: Experimental nonthrombocytopenic vascular purpura: A review of Japanese literature, with a preliminary confirmatory report. *Blood* 5: 320 (1950).
- COCHRANE, C. G. and WEIGLE, W. O.: The cutaneous reaction to soluble antigen-antibody complexes. *J. of Exp. Med.* 108: 591 (1958).
- COKE, H.: Two interesting cases of purpura. *Brit. Med. J.* 1: 535 (1931).
- CREVELD, S. VAN: Zeldzame haemorrhagische diathesen (acuut haemorrhagisch oedeem – sporadische haemophilie). *Maandschr. v. Kindergen.* 3: 351 (1934).
- CREVELD, S. VAN: Anafylactoïde purpura. *N. T. v. G.* 104 II: 2445 (1960).
- DAVIS, E.: The Schönlein-Henoch syndrome of vascular purpura (Relationship between infection and purpura). *Blood* 3: 129 (1948).
- DEMURA, K. and OGURO, A.: A variant of parapsoriasis guttata, probably a skin manifestation of cutaneous vasculitis. *Jap. J. Derm.* 7: 175 (1961). *Ref. Zentr. Bl. H. u. Geschl. Kr.* CX: 198 (1961).
- DE OREO, G. A.: Wegener's granulomatosis. *A.M.A. Arch. Dermat.* 81: 169 (1960).
- DERHAM, R. J. and ROGERSON, M. M.: Schönlein-Henoch syndrome with particular reference to renal sequelae. *Arch. Dis. Childhood* 31: 364 (1956).
- DIAMOND, J.: Anaphylactoid or allergic purpura. *J. Pediatr.* 8: 697 (1936).
- DOMMELEN, C. K. V. VAN: Serumeiwitten en bloedingen (*Capita Selecta*). *N.T.v.G.* 102 II: 819 (1958).
- DOMZ, C. A. and FEIGIN, E. V.: Cryoglobulinemia: Rationale and results of bis-hydroxycoumarin (Dicumarol) therapy. *A.M.A. Arch. Int. Med.* 100: 471 (1957).
- DÖRKEN, H.: Primäre und sekundäre Purpura hyperglobulinaemica. *Acta Haemat.* 10: 340 (1953).
- DOUCAS, C. and KAPETANAKIS, J.: Eczematid-like purpura. *Dermatologica* 106: 86 (1953).
- DUEMLING, W. W.: Dermatitis nodularis necrotica. *A.M.A. Arch. Dermat. & Syph.* 21: 229 (1930).
- DUPERRAT, B.: *Précis de Dermatologie*. (Masson, Paris 1959, p. 322 e.v.).
- DUPERRAT, B. et CARTON, F. X.: Transformation d'allergides de Gougerot en „erythema elevatum diutinum“. *Bull. Soc. Franç. Dermat. et Syph.* 62: 306 (1955).
- EHLERS, G.: Vasculäres Mikroid beim Kleinkind unter dem Bilde einer papulösen Arteriolitis allergica. *Hautarzt* 12: 111 (1961).
- ELLIOTT, C. A.: Purpura fulminans. *Arch. Int. Med.* 3: 193 (1909).
- ELLIS, F. A.: The cutaneous manifestation of cryoglobulinemia. *A.M.A. Arch. Dermat.* 89: 690 (1964).
- EYERMANN, C. H.: Allergic purpura. *South Med. J.* 28: 341 (1935).
- FELDAKER, M., PERRY, H. O. and HANLON, D. G.: Dermatologic manifestations associated with cryoglobulinemia. *A.M.A. Arch. Dermat.* 73: 325 (1956).
- FINKELSTEIN, H.: *Lehrbuch der Säuglingskrankheiten* (1938, p. 814).
- FLEISCHMAJER, R., REIN, C. R., PASCHER, F. and SIMS, C. F.: Purpura of idiopathic hyperglobulinemia. *A.M.A. Arch. Dermat.* 76: 575 (1957).
- FOGEL, D. H.: Sjögren syndrome with benign purpura hyperglobulinemica. *New England J. Med.* 261: 81 (1959).

- FOLEY, J. F., MARKLE, K. and WATSON, C. J.: Anticoagulant therapy of cryoglobulinemic ulcers in a case of Sjögren's syndrome. *J.A.M.A.* 176: 149 (1961).
- FOX, M. J. and ENZER, N.: A consideration of the phenomenon of purpura following scarlet fever. *Am. J. Med. Sc.* 196: 321 (1938).
- FREUND, F.: Apoplexia cutanea – Periarteriitis nodosa. *Arch. f. Dermat. u. Syph.* 152: 158 (1926).
- FREUND, G.: Zur Kenntnis der Periarteriitis nodosa. *Dtsch. Arch. Klin. Med.* 62: 537 (1899).
- FREUND: Purpura necroticans vom klinischen Aussehen eines papulonekrotischen Tuberkulids. *Hautarzt* 8: 376 (1957).
- GAIRDNER, D.: The Schönlein-Henoch syndrome – anaphylactoid purpura. *Quart. J. of Med.* 17 (new series): 95 (1948).
- GALLOWAY, J.: Erythema as indicators of disease. *Brit. Med. J.* 2: 121 (1903).
- GASSER, C. and DE MURALT, G.: Purpura fulminans mit Faktor-V-Mangel und Heilung durch Blutaustauschtransfusion. *Helv. Paediatr. Acta* 5: 364 (1950).
- GELL, P. G. H.: Experimental allergic lesions in animals with special reference to histological appearances. *Int. Arch. Allergy* 13: 112 (1958).
- GELL, P. G. H.: Mechanisms of dermal hypersensitivity. In: A. Rook: Progress to the biological sciences in relation to dermatology. (University Press, Cambridge 1960, p. 279 e.v.).
- GELL, P. G. H. and HINDE, I. T.: Observations on the histology of the Arthus reaction and its relation to other known types of skin hypersensitivity. *Int. Arch. Allergy* 5: 23 (1954).
- GERTLER, H.: Arzneimitteloxanthem unter dem Bilde der Arteriitis allergica cutis bei hochgradiger Arteriosklerose. *Dermat. Wschr.* 141: 369 (1960).
- GITLIN, D. and CRAIG, J. M.: Variations in the staining characteristics of human fibrin. *Am. J. Path.* 33: 267 (1957).
- GITLIN, D., CRAIG, J. M. and JANEWAY, C. A.: Studies on the nature of fibrinoid in the collagen diseases. *Am. J. Path.* 33: 55 (1957).
- GLANZMANN, E.: Die Konzeption der anaphylaktoide Purpura. *Jahrb. F. Kinderh.* 91: 391 (1920).
- GOLTZ, R. W. and GOOD, R. A.: Benign hyperglobulinemic purpura. Relation to Mikulicz's disease, sicca syndrome and epidermolysis bullosa dystrophica. *A.M.A. Arch. Dermat.* 83: 26 (1961).
- GOUGEROT, H.: Septicémie chronique indéterminée caractérisée par de petits nodules dermiques („dermatitis nodularis non necroticans”), éléments érythémato-papuleux, purpura. *Bull. Soc. Franç. Dermat. et Syph.* 39: 1192 (1932).
- GOUGEROT, H.: La série des allergides nodulaires dermiques polymorphes: autour du trisymptôme de Gougerot. *Proceedings of the Tenth Intern. Congress of Derm.* (London 1952, p. 318 e.v.).
- GOUGEROT, H. et BLUM, P.: Purpura angioscléreux prurigineux avec éléments lichénoides. *Bull. Soc. Franç. Dermat. et Syph.* 32: 161 (1925).
- GOUGEROT, H. et BLUM, P.: Un 2e cas de dermatite lichénoide purpurique et pigmentée. *Bull. Soc. Franç. Dermat. et Syph.* 32: 433 (1925).
- GOUGEROT, H. et MEYER-HEINE, A.: Septicémie chronique indéterminée avec triples lésions d'érythème polymorphe, de purpura, de dermatite nodulaire (dermatitis nodularis non necroticans). *Bull. Soc. Franç. Dermat. et Syph.* 42: 599 (1935).
- GOUGEROT, H., BLUM, P. et SCLAFFER, J.: Nouveau cas de trisymptôme: Septicémie chronique indéterminée caractérisée par de petits nodules dermiques, des co-cordes d'érythème polymorphe, du purpura. *Annales de Dermat. et de Syph./Bull. Soc. Franç. Dermat. et Syph.*: 288 (1945).
- GOUGEROT, H., BLUM, P. et DUPERRAT, B.: Un nouveau cas de trisymptôme ou plutôt

- pentasympptôme. Bull. Soc. Franç. de Dermat. et de Syph. 57: 336 (1950).
- GOUGEROT, H., MEYER, J. J. et GASCOUIN: Trisympptôme: médicamenteux (sulfadiazine)?, staphylococcie? Bull. Soc. Franç. de Dermat. et Syph. 57: 339 (1950).
- GOUGEROT, H. and DUPERRAT, B.: The nodular dermal allergides of Gougerot. Brit. J. Derm. 66: 283 (1954).
- GRANROTH, T.: Pityriasis lichenoides et varioliformis acuta. Acta Dermat.-Venereol. 29: 332 (1949).
- GREEN, B.: Schönlein-Henoch purpura with blood in the cerebrospinal fluid. Brit. Med. J. 1: 836 (1946).
- HABER, H.: Erythema elevatum diutinum. Brit. J. Dermat. 67: 121 (1955).
- HABER, H. and WILSON, H.: Cutaneous allergic arteriolitis (two cases). Brit. J. Dermat. 67: 262 (1955).
- HABERMANN, H.: Über die akut verlaufende, nekrotisierende Unterart der Pityriasis lichenoides (Pityriasis lichenoides et varioliformis acuta). Dermat. Zeitschr. 45: 42 (1925).
- HAENSCH, R.: Purpura hyperglobulinaemica (Waldenström) und andere Hyperglobulinämien mit hämorrhagischer Diathese. Hautarzt 5: 241 (1954).
- HAMBRICK Jr. G. W.: Dysproteinemic purpura of the hypergammaglobulinemic type. A.M.A. Arch. Dermat. 77: 23 (1958).
- HAMPTON, S. F.: Henoch's purpura based on food allergy. J. Allergy 12: 579 (1941).
- HARKAVY, J.: Cardio-vascular allergy. In: Progress in Allergy III. Ed. by P. Kallos (Karger - Basel/New York 1952, p. 334).
- HARLEY, D.: The infective factor in asthma and rhinitis. In: Progress in Allergy III. Ed. by P. Kallos (Karger - Basel/New York 1952, p. 276).
- HARRIS, A. W., LYNCH, G. W. and O'HARE, J. P.: Periarthritis nodosa. A.M.A. Arch. Intern. Med. 63: 1163 (1939).
- HEINILD, S.: A contribution to the study of the pathogenesis of erythema multiforme and Schoenlein-Henoch purpura. Nord. Med. (Tidskr.) 20: 2302 (1943).
- HENOCH, E.: Ueber Purpura fulminans. Berl. Klin. Wochenschr. 24: 8 (1887).
- HERZBERG, J. J.: Noduläres Allergid unter dem feingeweblichen Bild eines Erythema elevatum diutinum. Dermat. Wschr. 140: 1262 (1959).
- HOLLEMAN, E. J. W.: De praktische waarde van de serologische reuma-reacties. N.T.v. G. 100 I: 700 (1956).
- HOLUBAR, K., LECHNER, K. und PFLGER, L.: Zur Pathogenese der Purpura hyperglobulinaemica. Hautarzt 15: 112 (1964).
- HORSTER, J. A.: Purpura hyperglobulinaemica (morphologische Besonderheiten und pathogenetische Untersuchungen). Acta Haemat. 4: 201 (1950).
- HUSER, H. J., HUMAIR, L. et FROMMEL, D.: Un cas particulier de glomérulonéphrite dans le syndrome de Schönlein-Henoch. Journal Suisse de Médecine 93: 700, (1963).
- HY, R., et LAMOTTE: Un cas d'allergides nodulaires de Gougerot associé à un syndrome de Gougerot-Sjögren. Bull. Soc. Franç. Dermat. et Syph. 62: 257 (1955).
- HY, R. et LAMOTTE: Sur un nouveau cas d'allergides nodulaires de Gougerot. Sem. Hôp. Paris 35: 570 (1959).
- ISRAEL, L., MATHÉ, G. et BERNARD, J.: Sur le syndrome de Schönlein-Henoch. Rev. Franç. Etudes Clin. et Biol. 1: 57 (1956).
- JABLONSKA, S.: Hyperergische Gefäßkrankheiten in der Dermatologie. Zeitschr. f. Haut- u. Geschl.krkh. 33: 37 (1962).
- JADASSOHN, J.: Psoriasisformes und lichenoides Exanthem. Archiv. f. Derm. u. Syph. 29: 150 (1894).
- JADASSOHN, W. und PAILLARD, R.: Purpura de Schönlein-Henoch et purpura hyperglobulinémique. Dermatologica 110: 355 (1955).

- JANSZ, A.: Een onderzoek naar de waarde van de Schultz-Dale techniek in de immunopathologie. Med. dissertatie Groningen. (1960).
- JANSZ, A. en RUITER, M.: Persoonlijke mededeling.
- JENSEN, B.: Schönlein-Henoch's purpura. Three cases with fish or penicillin as antigen. *Acta Med. Scand.* CLII: 61 (1955).
- JOHNSON, W. M.: *North Carolina Med. J.* 3: 96 (1942). Geciteerd naar Gairdner, D.: *Quart. J. of Med.* 17 (new series): 95 (1948).
- JULIUSBERG, F.: Über die Pityriasis lichenoides chronica (psoriasiform-lichenoides Exanthem). *Archiv. f. Derm. u. Syph.* 50: 359 (1899).
- KALKOFF, K. W.: Zur Behandlung des Erythema elevatum diutinum mit 3-Sulfanilamido - 6 Methoxyypyridazin (Lederkyn). *Dermat. Wschr.* 142: 788 (1960).
- KAMP, H., LEIKER, D. L. en FRENKEN, J. H.: The relation between the Lucio phenomenon and cutaneous allergic vasculitis (Ruiter). *Int. J. of Leprosy* 30: 138 (1962).
- KAY, H. E. and ROBERTSON, K. M.: Benign hyperglobulinemic purpura. *J. Path. and Bact.* 70: 543 (1955).
- KEINING, E. und BRAUN-FALCO, O.: *Dermatologie und Venerologie.* (J. F. Lehmanns Verlag, München 1961).
- KETRON, L. W.: Erythema elevatum diutinum. *A.M.A. Arch. Dermat. & Syph.* 50: 363 (1944).
- KETRON, L. W. and BERNSTEIN, J. C.: Cutaneous manifestations of periarteritis nodosa. *A.M.A. Arch. Dermat. & Syph.* 40: 929 (1939).
- KLEIN, J. C.: Onderzoekingen over de allergische huidreactie van het „delayed type”. Med. dissertatie Groningen 1960.
- KLEMPERER, P.: Über fibrinoide Substanzen. *Wien. Klin. Wschr.* 65: 713 (1953). Gecit. door O. Braun-Falco in: *Handbuch der Haut- und Geschlechtskrankheiten, J. Jadassohn Ergänzungswerk I/2* (Springer, Berlin 1964, p. 519).
- KLEMPERER, P., POLLACK, A. D. and BAEHR, G.: Pathology of disseminated lupus erythematosus. *Arch. Path.* 32: 569 (1941). Gecit. door O. Braun-Falco in: *Handbuch der Haut- und Geschlechtskrankheiten, J. Jadassohn Ergänzungswerk I/2* (Springer, Berlin 1964, p. 519).
- KLINGE, F.: Der Rheumatismus: Pathologisch-anatomische und experimentell pathologische Tatsachen und ihre Auswertung für das ärztliche Rheuma Problem. *Ergebnisse d. Allg. Path. u. Path. Anat.* 27: 1 (1933).
- KLINGE, F.: Pathologische Anatomie der allergischen Reaktion. In: Hansen Allergie 2e Aufl. (Thieme, Leipzig 1943, p. 78).
- KLINGMÜLLER, F.: Ueber Dermatitis nodularis necrotica. *Arch. f. Derm. u. Syph.* 110: 419 (1911).
- KLOTZ, S. D. and ZIFFER, A. M.: Allergic vasculitis of the skin, a case report. *Southern Medical Journal* 56: 177 (1963).
- KOLLER, F., GASSER, C., KRÜSI, G. und DE MURALT, G.: Purpura fulminans nach Scharlach mit Faktor V-Mangel und Antithrombinüberschuss. *Acta Haematol.* 4: 33 (1950).
- KORST, D. R. and KRATOCHVIL, C. H.: „Cryofibrinogen” in a case of lungneoplasm associated with thrombophlebitis migrans. *Blood* 10: 945 (1955).
- KORTING, G. W.: Über cutane Periarteriitis nodosa unter besonderer Berücksichtigung begleitender Leberstörungen und der sogenannten Thrombophlebitis migrans. *Arch. f. Derm. u. Syph.* 199: 332 (1955).
- KORTING, G. W.: Purpura Schönlein-artiges toxisches Exanthem. Ref. in *Zentralbl. f. Haut- u. Geschl.krkh.* 97: 316 (1957).
- KORTING, G. W. und ADAM, W.: Purpura Schönleini und Lebercirrhose in ihrer Abgrenzung von der „Purpura Hyperglobulinaemica”. *Dermat. Wschr.* 131: 121 (1955).

- KORTING, G. W. und BREHM, G.: „Purpura hyperglobulinaemica“ mit positivem Coombs-Test. Arch. f. Klin. u. Exper. Dermat. 202: 449 (1956).
- KORTING, G. W., BELLER, F. K. und KÖPPEL, G.: Schönlein-artiges Exanthem mit eigentümlicher Störung der Blutkuchenretraktion. Arch. f. Klin. Exper. Dermat. 205: 389 (1957).
- KREDBERG, M. B., DAMESHEK, W. and LATORRACA, R.: Acute vascular (Schönlein-Henoch) purpura – an immunologic disease? New. Engl. J. Med. 253: 1014 (1955).
- KRESBACH, H.: Postgrippöse vasculitis „allergica“ unter dem Bild der Purpura necroticans mit Nierenbeteiligung. Ein Beitrag zur Frage der sog. vasculären Allergide. Arch. f. Klin. Exper. Dermat. 209: 30 (1959).
- KRJUKOFF, A. N. et AGAMALOFF, K.: Problema semptom complexa Henocha vo vnutrennei patologii. Therap. Arch. 18: 542 (1940). Gecit. naar Norkin, S. and Wiener, J.: Am. J. Clin. Path. 33: 55 (1960).
- KRÜGER, H.: Das Trisympptom von Gougerot im Rahmen der allergischen Vasculitis. Arch. f. Klin. Exp. Dermat. 213: 496 (1961).
- KRÜGER, H. und WEISE, H. J.: Über klinische und histologische Beziehungen bestimmter Formen der Parapsoriasis guttata zur allergischen Vasculitis (Ruiter). Dermat. Wschr. 140: 813 (1959).
- KRUIZINGA, E. E.: Adaline-toxicodermie onder het beeld van dermatite lichénoide purpurique et pigmentaire (Gougerot-Blum). N. T. v. G. 94 II, 1258 (1950).
- KUSSMAUL, A. und MAIER, R.: Ueber eine bisher nicht beschriebene eigenthümliche Arterienerkrankung (Periarteritis nodosa), die mit Morbus Brightii und rapid fortschreitender allgemeiner Muskellähmung einhergeht. Dtsch. Arch. f. Klin. Med. 1: 484 (1866).
- KUTZIM, H. und LÜTZENKIRCHEN, A.: Behandlung einer Purpura Schoenlein-Henoch mit Cortison. Med. Klin. 298 (1954).
- LANGHOF, H.: Hyperergische Panvasculitis unter dem Bilde der multiplen Hautgangrän. Arch. f. Dermat. u. Syph. 202: 331 (1956).
- LATAPI, F. and CHEVEZ, Z. A.: The „spotted“ leprosy of Lucio (La lepra „manchada“ de Lucio). An introduction to its clinical and histological study. Int. J. of Leprosy 16: 421 (1948).
- LAWRENCE, H. S.: The transfer in humans of delayed skin sensitivity to streptococcal M substance and to tuberculin, with disrupted leucocytes. J. Clin. Invest. 34: 219 (1955).
- LAYMON, C. W.: Erythema elevatum diutinum. A type of allergic vasculitis. A.M.A. Arch. Dermat. 85: 22 (1962).
- LECUTIER, M. A.: A case of the Schönlein-Henoch syndrome with myocardial necrosis. J. Clin. Path. 5: 336 (1952).
- LERNER, A. B. and WATSON, C. J.: Studies of cryoglobulins: I Unusual purpura associated with the presence of a high concentration of cryoglobulin (cold precipitable serum globulin). Am. J. M. Sc. 214: 410 (1947).
- LEVER, W. F.: Histopathology of the skin. 3rd Ed. (Lippincott, Philadelphia 1961).
- LEVINSON, J. E., HORWITZ, M., PETER KULKE, J., Lot PAGE and BAUER, W.: Response of Schoenlein-Henoch syndrome to ACTH; Report of case with serial skin biopsies. Ann. Rheum Dis. 10: 255 (1951).
- LEVITT, J. M. and BURBANK, B.: Glomerulonephritis as a complication of the Schönlein-Henoch syndrome. New Engl. J. Med. 248: 530 (1953).
- LEWIS, I. C.: The Schönlein-Henoch syndrome (anaphylactoid purpura) compared with certain features of nephritis and rheumatism. Arch. Dis. Child. 30: 212 (1955).
- LÖHE, H. und ROSENFELD, H.: Multiple Hautgangrän bei Periarteriitis nodosa. Dermat. Zeitschr. 61: 299 (1931).

- LUGT, v. d. L.: Erythema elevatum et diutinum. *Dermatologica* 119: 65 (1959).
- MAC GREGOR, G. A. and VALLANCE-OWEN, J.: Cardiac involvement in anaphylactoid purpura. *Lancet* Vol. 2: 572 (1957).
- MASCHKILLEISON, N. und POSIN, M. S.: Zur Frage der sogenannte Parapsoriasis lichenoides acuta (Pityriasis lichenoides et varioliformis acuta). *Dermat. Wschr.* 96: 605 (1933).
- MASSINI, M. A., STAUB, H., THÖLEN, H. und ENGELHART, G.: Purpura rheumatica Schoenlein-Henoch. *Münch. Med. Wochenschr.* 102: 2228 (1960).
- MATRAS, A.: Ein Beitrag zur „Vasculitis allergica cutis“. *Hautarzt* 10: 446 (1959).
- MATRAS, A.: Nekrotisierende Purpura auf medikamentös-allergischer Basis, ein Beitrag zu den hämorrhagischen Phänomenen der Haut. *Hautarzt* 12: 438 (1961).
- MEINHOF, W.: Anaphylactoide Purpura (Vasculitis allergica cutis Rüter). *Dermat. Wschr.* 148: 419 (1963).
- MELCZER, N. und VENKEI, T.: Über die Hautformen der Periarteriitis nodosa. *Dermatologica* 94: 214 (1947).
- MENKIN, V.: *Int. J. of Allergy* 4: 131 (1953); *Gecit. naar G. Miescher: Arch. f. klin. u. exp. Dermat.* 206: 135 (1957).
- MERKLIN, F. P. et PÉRIN, L.: Un cas de syndrome trisymptomatique de H. Gougerot. *Bull. Soc. Franç. Dermat. u. Syph.* 57: 557 (1950).
- MICHAILOV, P., BEROVA, N. und NAUMOVA, D.: Immunserologische Untersuchungen bei Vasculitis allergica cutis und bei anderen allergischen Dermatosen. In: Fünfter Europäischer Allergiekongress; Kongressbericht. (Schwabe u. Co, Basel 1962, p. 122).
- MIELKE, H. G.: Purpura hyperglobulinaemia (Waldenström). *Ärztl. Wchnschr.* 8: 241 (1953).
- MIESCHER, G.: Über kutane Formen der Periarteriitis nodosa. *Dermatologica* 92: 225 (1946).
- MIESCHER, G.: Sensibilisierung durch Arzneimittel. *Schweiz. Med. Wchnschr.* 76: 309 (1946).
- MIESCHER, G.: Über Spätreaktionen vom Tuberkulintypus. *Dermatologica* 112: 392 (1956).
- MIESCHER, G.: Akut-entzündliche Gefäßkrankheiten und deren Auswirkung auf die Haut (Vasculäre Allergide). Hauptreferat; Verhandlungen der D.D.G. Wien 1956. *Arch. Klin. u. Exp. Dermat.* 206: 135 (1957).
- MIESCHER, G.: Vascular allergids. *Excerpta Medica; Dermatology and Venereology* 12, III (1958).
- MIESCHER, G. und BÖHM, C.: Tierexperimentelle Untersuchungen über Ausbreitung und Fixierung von Mikroben (Coli Bacillen, Streptokokken, Gonokokken, Tuberkelbazillen) im Organismus mit besonderer Berücksichtigung des Traumas. *Schweiz. Z. Path. Bakt.* 10: 566 (1947).
- MIESCHER, P.: Bakteriell-allergische Vasculitiden als Ursache von Organerkrankungen. *Schweiz. Med. Wochenschr.* 87: 1339 (1957).
- MIESCHER, P.: Immunologisch bedingte, vasculäre Purpuraformen. In: P. Miescher und K. O. Vorlaender. *Die Immunopathologie in Klinik und Forschung.* (Thieme Verlag, Stuttgart 1957, p. 350 e.v.).
- MIESCHER, P. A.: Methoden zum Nachweis medikamentöser Allergene. *Arch. Klin. u. Exp. Dermat.* 219: 307 (1964).
- MIESCHER, P., REYMOND, A. et RITTER, O.: Le rôle de l'allergie bactérienne dans la pathogénèse de certaines vasculites. *Schweiz. Med. Wochenschr.* 86: 799 (1956).
- MORRISON, I. R.: Qualitative changes in fibrinogen which influence the erythrocyte sedimentation rate and the clot retraction time. *Amer. J. Med. Sci.* 211: 325 (1946).

- MUCHA, V.: Ueber einen der Parakeratosis variegata (Unna) bzw. Pityriasis lichenoides chronica (Neisser-Juliusberg) nahestehenden eigentümlichen Fall. Arch. f. Dermat. u. Syph. 123: 586 (1916).
- MÜLLER, R.: Über die Purpura hyperglobulinaemica Waldenström. Z. Klin. Med. 155: 359 (1958).
- NAGELSMIT, W. F., MANDEMA, E., RUITER, M. en WESTENDORP BOERMA, F.: Een bijzonder geval van macroglobulinemie en vasculaire purpura. N.T.v.G. 105 I: 1233 (1961).
- NÖDL, F.: Purpura bei essentieller Kryoglobulinämie. Arch. Klin. u. Exp. Dermat. 210: 76 (1960).
- NORKIN, S. and WIENER, J.: Henoch-Schoenlein syndrome. Review of pathology and report of two cases. Am. J. of Clin. Path. 33: 55 (1960).
- OBWEGESER, H.: Über die Schönlein-Henochse Purpura an Hand eines Obduktionsfalles. Beitr. zur Path. Anat. und Allgem. Pathol. 113: 321 (1953).
- ORBANEJA, J. G. und PUCHOL, J. R.: Über die Systematik der cutanen nekrotisierenden Gefäßerkrankungen. Hautarzt 11: 453 (1960).
- OSLER, W.: The visceral lesions of the erythema group. Brit. J. Derm. 12: 227 (1900).
- OSLER, W.: The visceral lesions of purpura and allied conditons. Brit. Med. J. 1: 517 (1914).
- OTTEN, H. A. en WESTENDORP BOERMA, F.: Rheumaserologie. N.T.v.G. 99 II: 1267 (1955).
- PAGEL, W. and TREIP, C. S.: Notes on the histological criteria of hypersensitivity. Int. Arch. Allergy 12: 113 (1958).
- PASCHOUD, J. M.: Vasculitis allergica cutis. Dermatologica 122: 287 (1961).
- PFLEGER, L.: Zur Pathogenese unklarer Purpuraformen. Arch. f. Dermat. u. Syph. 197: 187 (1954).
- POEHLMANN, A.: Über die sogenannte Pityriasis lichenoides et varioliformis acuta. Dermat. Wschr. 94: 821 (1932).
- POOLE, A. LE: Granulomatosis van Wegener. N.T.v.G. 102 I: 416 (1958).
- POOLE, A. LE: Purpura hyperglobulinaemica. N.T.v.G. 102 I: 988 (1958).
- POSTMA, C. en DEELMAN, H. T.: Een geval van acuut haemorrhagisch oedeem (Finkelstein). N.T.v.G. 98 III: 2592 (1954).
- POWERS, J. J.: Essential cryoglobulinemia manifested by peripheral gangrene and massive purpura. Report of a case. Amer. J. Clin. Path. 30: 58 (1958).
- RANDALL, S. J., KIERLAND, R. R. and MONTGOMERY, H.: Pigmented purpuric eruptions. A.M.A. Arch. Dermat. & Syph. 64: 177 (1951).
- RATHERY, F. and DÉROT, M.: Etude clinique, biologique et anatomo-pathologique d'un cas de néphrite subaiguë apparue après un purpura rhumatoïde. Bull. et Mém. Soc. Méd. d'Hôp. de Paris 50: 1430 (1934).
- REED, W. B., JENSEN, A. K., KONWALER, B. E. and HUNTER, D.: The cutaneous manifestations in Wegener's granulomatosis. Acta Dermat.-Venereol. 43: 250 (1963).
- REGNIER, C. et BOUISOUS, H.: Apport de la microscopie électrotronique dans la néphropathie du syndrome de Henoch-Schönlein. Arch. Franç. Pédiat. 17: 384 (1960).
- RITZENFELD, P.: Über das Verhältnis der Parapsoriasis guttata zur Vasculitis allergica. Dermat. Wschr. 147: 8 (1963).
- ROSTENBERG JR., A.: The Shwartzman phenomenon: A review with a consideration of some possible dermatological manifestations. Brit. J. Dermat. 65: 389 (1953).
- ROSTENBERG JR., A.: Cutaneous allergic vasculitis. A.M.A. Arch. Dermat. 75: 287 (1957).
- ROYER, P., HABIB, R., MATHIEU, H., VERMEIL, G., GABILAN, J. C. et DESPREZ, P.: Etude anatomo-clinique de 15 observations de néphropathies de purpura rhumatoïde. Ann. Pédiat. 72: 605 (1963).

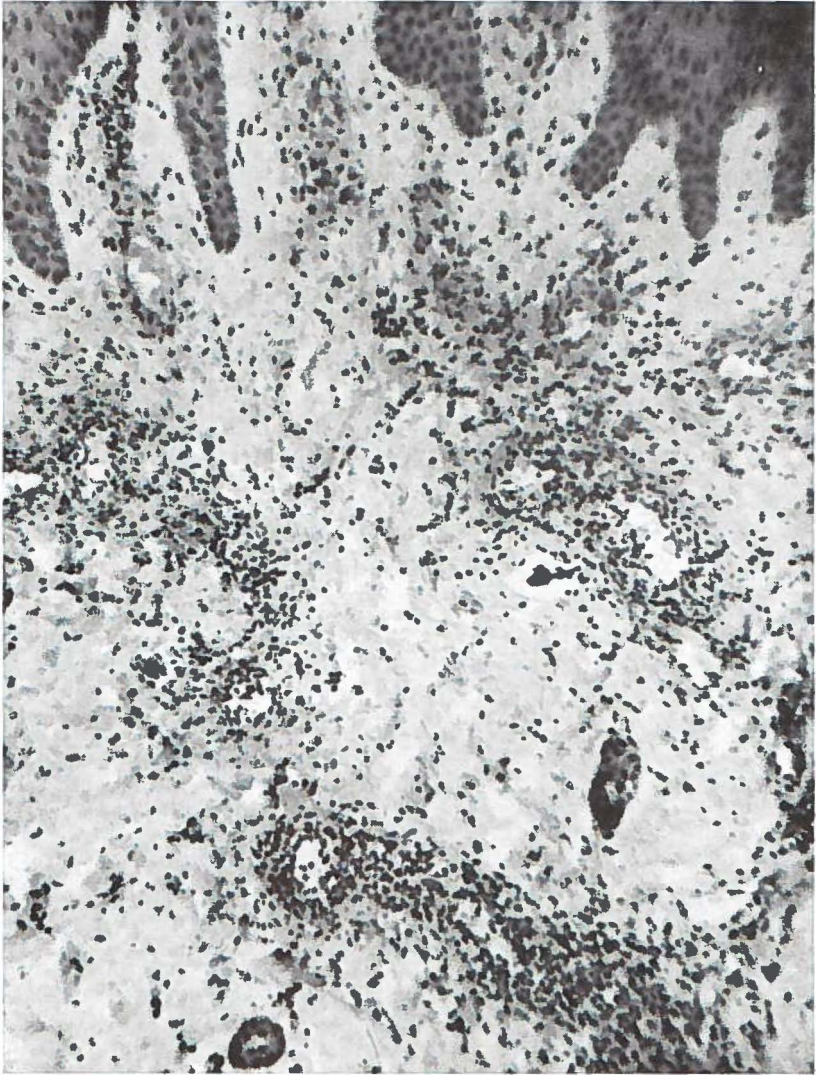
- RUDZKI, E., MOSKALEWSKA, K., LESZCZYŃSKI, W., MACIEJOWSKA, E. and BŁASZCZYK, M.: Bacterial allergy in the skin diseases. *Acta Dermat.-Venereol.* 44: 310 (1964).
- RUITER, M. und BRANDSMA, C. H.: Arteriolitis allergica. *Dermatologica* 97: 5 (1948).
- RUITER, M.: Allergische vasculitides van de huid. *N.T.v.G.* 95: 840 (1951).
- RUITER, M.: Allergic cutaneous vasculitis. *Acta Dermat.-Venereol.* 32: 274 (1952).
- RUITER, M.: A case of allergic cutaneous vasculitis (arteriolitis allergica). *Brit. J. Dermat.* 65: 77 (1953).
- RUITER, M.: Some further observations on allergic cutaneous arteriolitis. *Brit. J. Dermat.* 66: 174 (1954).
- RUITER, M.: Purpura rheumatica. *N.T.v.G.* 99: 1794 (1955).
- RUITER, M.: Über die sogenannte Arteriolitis (Vasculitis) allergica cutis. *Hautarzt* 7: 293 (1957).
- RUITER, M.: Cutaneous allergic vasculitis and its management. In: *Proc. XIIe Internat. Congr. of Derm., Washington 1962*, p. 1061 e.v.
- RUITER, M.: Vascular fibrinoid in cutaneous „allergic” arteriolitis. *J. of Invest. Derm.* 38: 85 (1962).
- RUITER, M.: Histo-morphogenesis of cutaneous allergic vasculitis. In: *Proc. Ve European Congr. of Allergy, Basel 1962*, p. 96 e.v.
- RUITER, M. und OSWALD, F. H.: Weiterer Beitrag zur Kenntnis der Arteriolitis (Vasculitis) „allergica” cutis (Purpura Schönlein, leukoklastische Mikrobide, anaphylactoide Purpura, Maladie trisymptomatique de Gougerot, Allergides nodulaires dermiques usw.). *Hautarzt* 14: 6 (1963).
- RUITER, M.: Arteriolitis (vasculitis) „allergica” cutis (superficialis). A new dermatological concept. *Dermatologica* 129: 217 (1964).
- RUITER, M.: De cutane vorm van periarteriitis nodosa. *N.T.v.G.* 96: 794 (1952).
- RUITER, M.: Granuloma allergicum. *N.T.v.G.* 98: 1120 (1954).
- RUITER, M.: Clinical and histological features of „allergic” necrotising angitides with predominantly cutaneous localization. *Proc. XIe Internat. Congr. of Derm. Stockholm 1957*, p. 172 e.v.
- RUITER, M.: Necrotising angitides and their cutaneous manifestations. In: *Aktuelle Probleme der Dermatologie* (S. Karger, Basel 1959, p. 364 e.v.).
- RUITER, M.: Necrotiserende angitides in het bijzonder met betrekking tot hierbij voorkomende afwijkingen van de huid. *N.T.v.G.* 103: 1118 (1959).
- RUITER, M. and HADDERS, H. N.: Predominantly cutaneous forms of necrotising angitis. *J. of Path. and Bact.* 77: 71 (1959).
- RUITER, M.: Some histopathological aspects of vascular allergy. *Int. Arch. of Allergy and Appl. Immun.* 17: 157 (1960).
- RUITER, M.: Enige vormen van idiopathische phlebitis van de huid. *N.T.v.G.* 101: 1341 (1957).
- SABLET, M. DE, GUILAINE, J. et BOUCARA, M.: Maladie trisymptomatique de Gougerot avec accident abdominal aigu. Discussion des rapports avec le purpura de Schoenlein-Henoch. *Bull. Soc. Franç. Dermat. et Syph.* 66: 639 (1959).
- SACHS, O.: Über eine noch nicht beschriebene Purpuraform nach Genuss von Sardellenbutter. *Arch. f. Dermat. u. Syph.* 123: 835 (1916).
- ŠALAMON, T.: Über einen Fall von Arteriolitis „allergica” cutis. *Hautarzt* 9: 551 (1958).
- SCHMENGLE, F. E. und ESSER, H.: Zur Pathogenese der Purpura hyperglobulinaemica. *Klin. Wchschr.* 30: 30 (1952).
- SCHUPPENER, H. J.: Zur Kenntnis der Atrophia alba. *Arch. Klin. u. Exp. Dermat.* 204: 500 (1957).
- SCHUPPLI, R.: Zur Ätiologie der Phlebitis saltans. *Hautarzt* 10: 466 (1959).

- SCHWANK, R. and MAREŠOVA, J.: Parapsoriasis varioliformis. Českoslov. Dermat. 30: 334 (1955). (Ref. Zentr. Bl. f. H. u. Geschl.krkh. XCV: 135 (1956)).
- SHERMAN, W. B.: Diagnostic methods for allergic diseases. Am. J. Med. 20: 603 (1956).
- SILBERMANN, O.: Klinische und experimentelle Beobachtungen über Purpura. Baginsky's Paediatr. Arbeiten 237 (1890).
- SLEPYAN, A. H.: Discussie opm. A.M.A. Arch. Dermat. & Syph. 63: 646 (1951).
- SMITH, R. T.: A heparin-precipitable fraction of human plasma. II Occurrence and significance of the fraction in normal individuals and in various disease states. J. Clin. Invest. 36: 605 (1957).
- SMITH, R. and BERTRAM, T. A.: Purpura with intense abdominal pain as a late complication of scarlet fever. Canad. Med. Assoc. J. 16: 555 (1926).
- SMITH, R. T. and KORFF, R. W. VON: A heparin-precipitable fraction of human plasma. I Isolation and characterization of the fraction. J. Clin. Invest. 36: 596 (1957).
- SNEEDON, I. B.: Purpura as seen by the dermatologist. Acta Dermat.-Venereol. 37: 296 (1957).
- SPIEGEL, Rose: Clinical aspects of periarteritis nodosa. Arch. Int. Med. 58: 993 (1936).
- SPIER, H. W.: „Allergie der Haut”. III Allgemeine Pathologie der Allergie der Haut. In: Gottron-Schönfeld; Dermatologie und Venerologie Band I/I (Thieme, Stuttgart 1961, p. 636 e.v.).
- SPIER, H. W. und RÖCKL, H.: Differentialdiagnose und Therapie entzündlicher knotiger Dermatosen insbesondere der unteren Extremitäten. In: Fortschritte der Praktischen Dermatologie und Venerologie Band III (Springer, Berlin 1960, p. 98 e.v.).
- STEFANINI, M. and DAMESHEK, W.: Purpura: A review of selected aspects of the hemorrhagic disorders. Ann. Rev. Med. 5: 87 (1954).
- STEFANINI, M. and DAMESHEK, W.: The hemorrhagic disorders. (Grune and Stratton, New York 1955, p. 235).
- STEFFEN, C.: Discussie opm. bij: G. Riehl: Eigenartige Purpuraform mit Nekrosen-Bildung. Hautarzt 7: 379 (1956).
- STEIGLEDER, G. K.: Die hämorrhagisch-pigmentären Dermatosen. Ein Syndrom oder eine selbständige Erkrankung. Hautarzt 4: 515 (1953).
- STEINHARDT, M. J. and FISHER, G. S.: Essential cryoglobulinemia. Ann. Int. Med. 43: 848 (1955).
- STETSON, C. A. Jr.: Studies on the mechanism of the Schwartzman phenomenon; similarities between reactions to endotoxins and certain reactions of bacterial allergy. J. Exp. Med. 101: 421 (1955).
- STIGTER, W.: Over parapsoriasis. Med. dissertatie, Amsterdam 1942.
- STORCK, H.: Purpura rheumatica bei Staphylococcen-infizierter Monaldi-Höhle. Dermatologica 100: 387 (1950).
- STORCK, H.: Über hämorrhagische Phänomene in der Dermatologie. Dermatologica 102: 197 (1951).
- STORCK, H.: Hämorrhagische Phänomene in der Dermatologie. Arch. f. Dermat. u. Syph. 200: 257 (1955).
- STORCK, H.: Über bakterielle Allergie. Akt. Probl. Derm. (Karger, Basel/New York 1959, p. 252 e.v.).
- STOUGHTON, R. B. and BLUMENTHAL, H.: Malignant vasculitis (Dermatitis nodularis necrotica). A.M.A. Arch. Dermat. 83: 699 (1961).
- STRAUSS, L., CHURG, J. and ZAK, F. G.: Cutaneous lesions of allergic granulomatosis: A histopathologic study. J. Invest. Dermat. 17: 349 (1951).
- STURTEVANT, M. and GRAEF, I.: Henoch-Schönlein purpura with paralytic ileus and rheumatic carditis. Med. Clin. N. Amer. 17: 101 (1933).

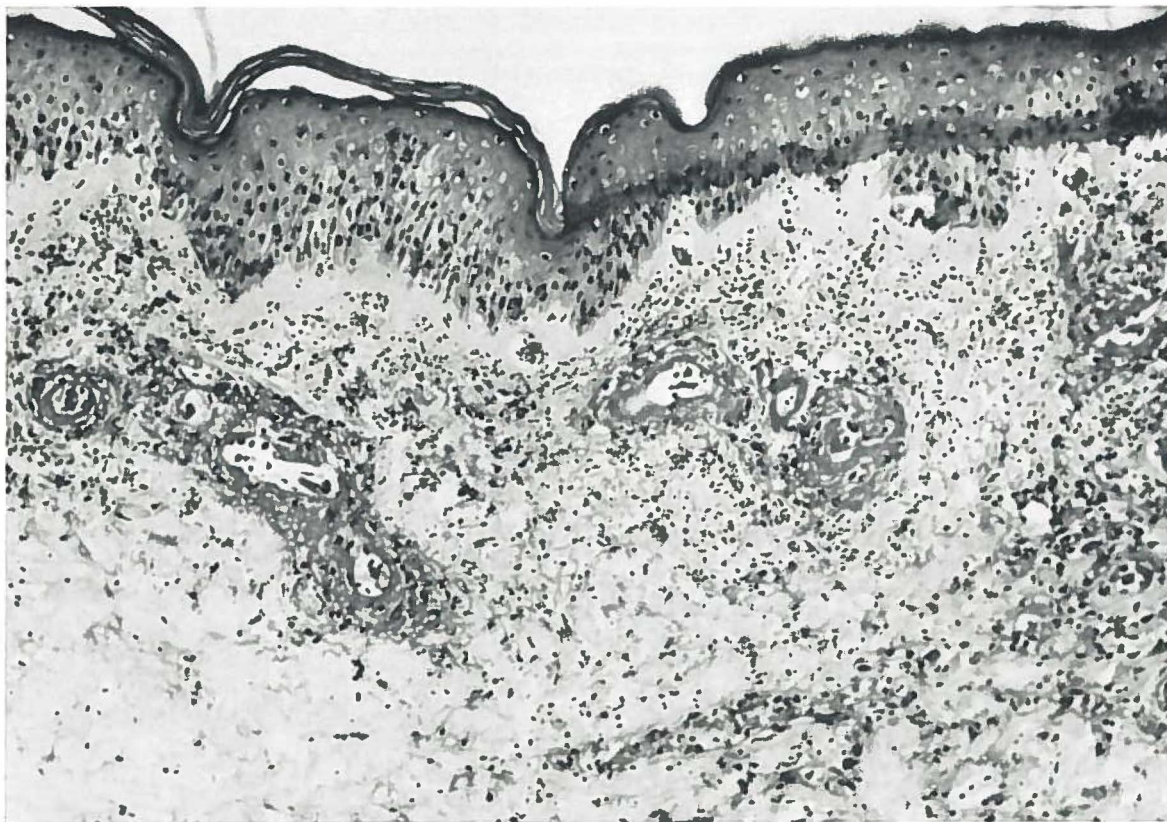
- STÜTTGEN, G.: Haemorrhagische Ekzeme und intestinale Purpura (Schönlein-Henoch). *Hautarzt* 10: 159 (1959).
- SULZBERGER, M. B. and BAER, R. L.: Skin tests and other immunologic procedures in common dermatologic and venereal conditions. Part III: Drug eruptions. (In: Yearbook of Dermat. and Syph. The Year Book Publishers, Chicago 1945, p. 7. e.v.).
- SUTTON, R. L.: Diseases of the skin (11th Ed.). (The C.V. Mosby Comp., St. Louis 1956).
- SWINEFORD, O. and HOLMAN, J.: Studies in bacterial allergy; III: Results of 3860 cutaneous tests with 34 crude polysaccharide and nucleoproteine fractions of 14 different bacteria. *J. of Allergy* 20: 420 (1949).
- TÉMINÉ, P. et CARLIN, J.: Purpura anaphylactoïde nécrotique par allergie probable aux antibiotiques. *Bull. Soc. Franç. Dermat. et Syph.* 65: 222 (1958).
- THOMAS, L., SMITH, T. and KORFF, R. VON: Cold-precipitation by heparin of a protein in rabbit and human plasma. *Proc. Soc. Exper. Biol. and Med.* 86: 813 (1954).
- THOMAS, L., BRUNSON, J. and SMITH, R. T.: Studies in the generalised Schwartzman reaction. VI. Production of the reaction by the synergistic action of endotoxin with three synthetic acidic polymers (sodium polyanethol sulfonate, dextran sulfate and sodium polyvinyl alcohol sulfonate). *J. Exp. Med.* 102: 249 (1955).
- THOMAS, L., SMITH, R. T. and KORFF, R. VON: Studies on the generalised Schwartzman reaction. VII. The role of fibrinogen in the deposition of fibrinoid after combined injections of endotoxin and synthetic acidic polymer. *J. Exp. Med.* 102: 263 (1955).
- TVETERÅS, E.: Anaphylactoid purpura (Schönlein-Henoch-syndrome) complicated by nephritis. *Intern. Arch. Allergy* 9: 274 (1956).
- VERNIER, R. L., FARQUHAR, M. G., BRUNSON, J. G. and GOOD, R. A.: Chronic renal disease in children. *A.M.A. J. Dis. Childr.* 96: 306 (1958).
- VERNIER, R. L., WORTHEN, H. G., PETERSON, R. D., COLLE, E. and GOOD, R.: Anaphylactoid purpura. I Pathology of the skin and kidney and frequency of streptococcal infection. *Pediatrics* 27: 181 (1961).
- VOORHORST, R.: Allergenen in de menselijke samenleving. III Delayed-type allergenen. *N.T.v.G.* 109 I: 475 (1965).
- WADDINGTON, E.: Nodular dermal allergide of Gougerot. *Brit. J. Derm.* 68: 214 (1956).
- WAGNER, V. and MALY, V.: Skin reactions to the staphylococcal toxoid. *Int. Arch. All. and Appl. Immun.* 4: 53 (1953).
- WALDENSTRÖM, J.: Clinical methods for determination of hyperproteinemia and their practical value for diagnosis; contribution to study of essential high sedimentation reaction. *Nord. Med.* 20: 288 (1943).
- WALDENSTRÖM, J.: Three new cases of purpura hyperglobulinemica: A study in long-lasting increase in serum globulin. *Acta Med. Scand. (Supp. 226)* 142: 931 (1952).
- WASSILIEFF, P.: Pathogenesis of Schönlein-Henoch's purpura. *Nord. Med. Tidskr.* 14: 1322 (1937).
- WEDGWOOD, R. J. P. and KLAUS, M. H.: Anaphylactoid purpura (Schönlein-Henoch syndrome): A long-term follow-up study with special reference to renal involvement. *Pediatrics* 16: 196 (1955).
- WEGENER, F.: Über eine eigenartige rhinogene Granulomatose mit besonderer Beteiligung des Arteriensystems und der Nieren. *Beitr. Path. Anat.* 102: 36 (1939).
- WEIDMAN, F. D. and BESANCON, J. H.: Erythema elevatum diutinum. *A.M.A. Arch. Dermat. & Syph.* 20: 593 (1929).
- WEINGÄRTNER, L.: Purpura Schönlein-Henoch als Folgeerscheinung einer Erstvaccination. *Kinderärztl. Prax.* 12: 39 (1941).

- WEREIDE, K.: Hypersensitive vasculitis of the skin. (Report of a case caused by focal infection of the facial bone). *Acta Dermat.-Venereol.* 43: 109 (1963).
- WERTHER, J.: *Dermatitis nodularis necrotica*. *Ikonographia dermatologica* p. 213 (1910).
- WINKELMANN, R. K.: Clinical and pathologic findings in the skin in anaphylactoid purpura (allergic angitis). *Proc. Mayo Clin.* 33: 227 (1958).
- WINKELMANN, R. K.: Diagnosis and treatment of allergic angitis (anaphylactoid purpura). *Postgraduate Medicine* 27: 437 (1960).
- WOLF, M.: Recurrent hemorrhagic purpura of the legs with ulcer formation. *A.M.A. Arch. Dermat.* 78: 769 (1958).
- WUNDERLEY, Ch.: Principles and applications of paper electrophoresis. Elsevier Monographs. (Elsevier Amsterdam 1961, p. 83 e.v.).
- ZEEK, P. M.: Periarthritis: A critical review. *Am. J. of Clin. Path.* 22: 777 (1952).
- ZEEK, P. M.: Periarthritis nodosa and other forms of necrotizing angitis. *The New Engl. J. of Med.* 248: 764 (1953).
- ZEEK, P. M., SMITH, C. C. and WEETER, J. C.: Studies on periarthritis nodosa. III The differentiation between the vascular lesions of periarthritis nodosa and of hypersensitivity. *The American Journal of Pathology* XXIV: 889 (1948).

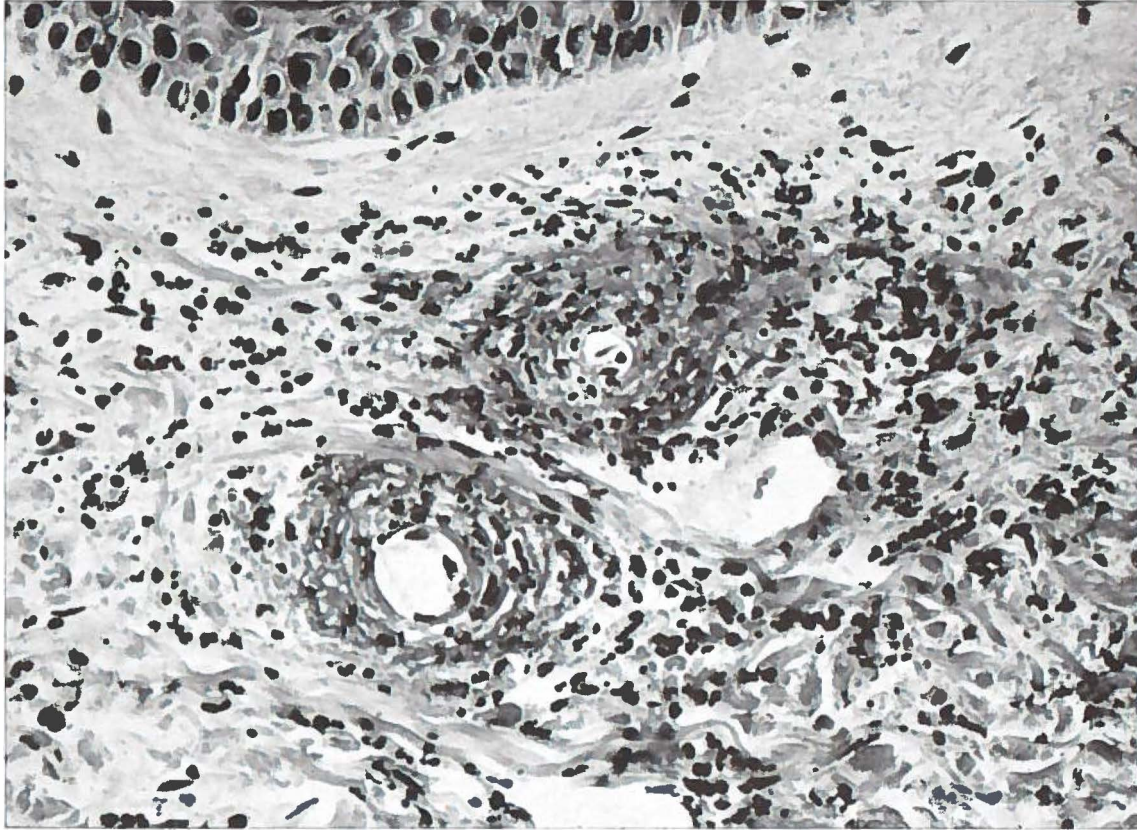
AFBEELDINGEN



Afb. 1. Overzicht. (Maculo)-hemorragisch type van arteriolitis (vasculitis) „allergica” cutis superficialis. Dichte, voornamelijk uit leukocyten opgebouwde, infiltraten in en rond de vaatwand met duidelijke leukoclasie. De vaatwanden zelf tonen geringe fibrinoïde veranderingen. Kleuring met hematoxyline-eosine. Vergroting 160 \times .



Afb. 2. Overzicht. Polymorf-nodulair type van arteriolitis (vasculitis) „allergica” cutis superficialis. Duidelijke fibrinoïde veranderingen van de kant der bloedvaten. Leucocytair infiltraat met veel kernival. Kleuring met hematoxyline-cosine. Vergroting 140 \times .



Afb. 3. Detail afbeelding 2. Kleine subepidermale bloedvaten, waarvan de vaatwand door afzetting van fibrinoïde substantie zeer sterk is verbreed. In de vaatwanden, maar ook elders, gedesintegreerde ontstekingscellen en kerngruis. Rond het aangetaste bloedvat links onder, z.g. fibrinoïde zwelling van het collageen. Kleuring met hematoxyline-cosine. Vergroting 360 \times .



Afb. 4. Beeld van fibrinoïde zwelling van collageen (zie afb. 3) in coupes, die door middel van Mallory's MPAH techniek zijn gekleurd. De fibrinoïde zwelling van de collageene vezels wordt grotendeels door een „coating” met fibrine veroorzaakt. Plaatselijk is deze onvolledig, zodat hier de vezels zelf nog zichtbaar zijn. Tevens sterk gezwollen vaatendothelcellen, die slechts zwak zijn gekleurd. Vergroting 800 \times .



Afb. 5. (Maculo)-hemorragisch type van arteriolitis (vasculitis) „allergica” cutis superficialis. Talrijke verspreide enigszins oedemateuze maculae, welke een hemorragische component tonen.



Afb. 6. (Maculo)-hemorragisch type van arteriolitis (vasculitis) „allergica” cutis superficialis. Grotere en kleinere maculae, waarbinnen puntvormige en grotere petechiale bloedingen.



Afb. 7. Papulo-necrotisch type van arteriolitis (vasculitis) „allergica” cutis superficialis. Uitbreiding der papulo-necrotische efflorescenties over romp en bovenste extremiteiten.



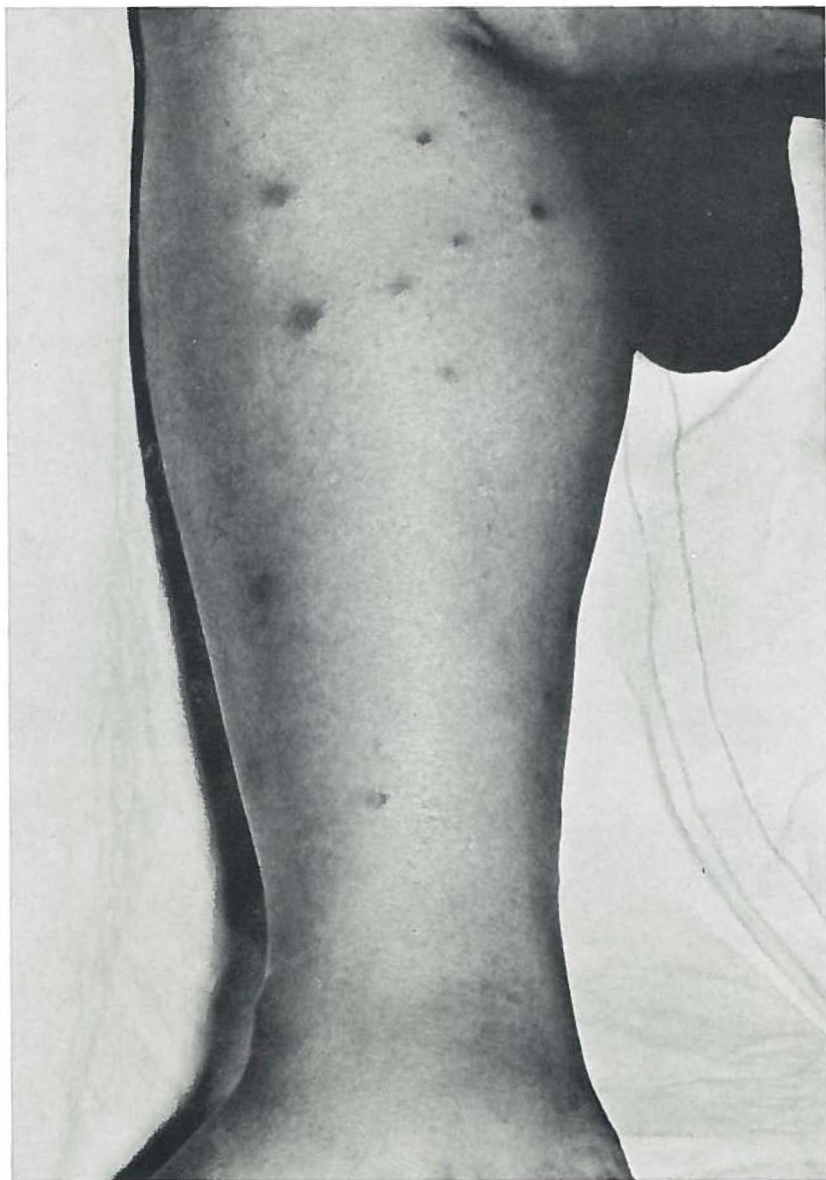
Afb. 8. Papulo-necrotisch type van arteriolitis (vasculitis) „allergica” cutis superficialis. Detail (vgl. afb. 7). Enkele verspreide papuleuze elementen met centraal hemorrhagische necrose. De laesies tonen een lichte schilfering. Tevens kleine oppervlakkige gedepigmenteerde littekens.



Afb. 9. Polymorf-nodulair type van arteriolitis (vasculitis) „allergica” cutis superficialis. „Urticaröide” papels, grillige crythemmen en verspreide kleine hemorrhagïen. Geringe schilfering en kleine crosies als resten van blaasjes.



Afb. 10. Polymorf-nodulair type van arteriolitis (vasculitis) „allergica” cutis superficialis. „Urticaröide” papels, waarvan één exemplaar een centrale hemorrhagie toont. Ook hier de grillige crythemmen, die als regel bij dit type worden gezien.



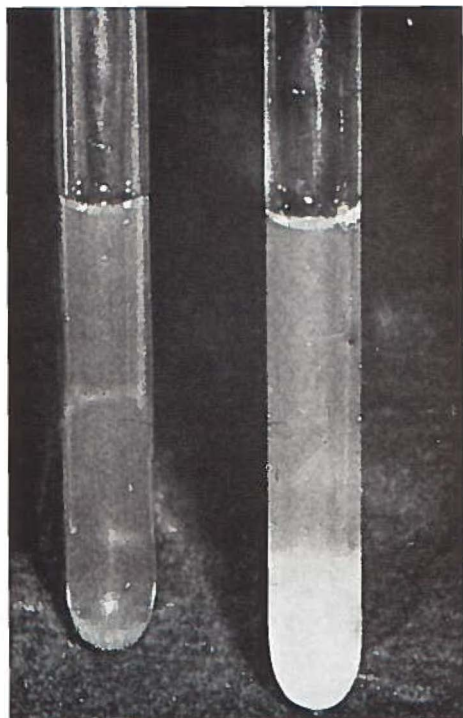
Afb. 11. Nodulair-hemorragisch type van arteriolitis (vasculitis) „allergica” cutis superficialis. Aan het onderbeen verspreid voorkomende elementen in de vorm van ronde tot ovale enigszins verheven infiltraten met centraal een schijfvormige bloeding. Het gaat hier om noduli in tegenstelling tot het papulo-necrotische type, waar de primaire laesies door papuleuze elementen worden gevormd.



Afb. 12



Afb. 13



Afb. 14

Afb. 12. (Maculo)-hemorragisch type van arterioliitis (vasculitis) „allergica” cutis superficialis. Blaren met sereus sanguinolente inhoud aan het onderste $\frac{1}{3}$ deel van het onderbeen, als begeleidend verschijnsel.

Afb. 13. (Maculo)-hemorragisch type van arterioliitis (vasculitis) „allergica” cutis superficialis. Plaatselijk uitbreiding der laesies in het verloop van krabbeffecten.

Afb. 14. Heparine-koude-precipitaat in menselijk plasma. Links plasma van een gezond individu met slechts een spoor precipitaat. Rechts plasma van een geval van arterioliitis (vasculitis) „allergica” cutis superficialis, dat een aanzienlijke hoeveelheid zog. H.P.F. toont.